

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 882**

51 Int. Cl.:

A61B 17/12

(2006.01)

B29C 70/74

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02752008 .9**

96 Fecha de presentación: **29.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1401338**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE DISPOSITIVOS PARA EMBOLIZACIÓN FILAMENTOSOS EXPANSIBLES.**

30 Prioridad:
29.05.2001 US 867340
29.05.2002 US 157621

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73 Titular/es:
MICROVENTION, INC.
75 COLUMBIA, SUITE A
ALISO VIEJO, CA 92656, US

72 Inventor/es:
GREENE, George, R., Jr.;
CRUISE, Gregory, M.;
CONSTANT, Michael,;
COX, Brian, J. y
TRAN, Terrance

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 369 882 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de dispositivos para embolización filamentosos expansibles.

Referencia a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud pendiente de publicación de nº de serie 09/867.340, presentada el 29 de mayo de 2001, que es una continuación en parte de la solicitud pendiente de publicación de nº de serie 09/542.145, presentada el 4 de abril de 2000, ahora patente de EE.UU. nº 6.299.619, expedida el 9 de octubre de 2001, que es una continuación en parte de la solicitud de nº de serie 09/410.970, presentada el 4 de octubre de 1999, ahora patente de EE.UU. nº 6.238.403, expedida el 29 de mayo de 2001.

Antecedentes de la invención

- 10 La presente invención se refiere a dispositivos para la oclusión de cavidades corporales, tales como en la embolización de aneurismas vasculares y similares y de procedimientos para la fabricación y uso de dichos dispositivos. Más específicamente, la presente invención se refiere a un dispositivo que se inserta en una cavidad corporal, tal como un aneurisma, para ocluir la cavidad creando una embolia en la misma, un procedimiento para fabricar el dispositivo y un procedimiento para embolizar una cavidad corporal usando el dispositivo.

- 15 La oclusión de cavidades corporales, vasos sanguíneos y otras luces mediante embolización es algo deseado en una serie de situaciones clínicas. Por ejemplo, la oclusión de las trompas de Falopio para fines de esterilización y la reparación oclusiva de defectos cardíacos, tales como un agujero oval persistente, conducto arterial persistente y defectos en el tabique auricular y en el apéndice auricular izquierdo. La función de un dispositivo de oclusión en dichas situaciones es bloquear sustancialmente el flujo de fluidos corporales hacia o a través de la cavidad, la luz, el vaso, espacio o defecto para el beneficio terapéutico del paciente.

- 20 La embolización vascular se ha utilizado para controlar el sangrado vascular, para ocluir el suministro de sangre a determinados tumores, y para ocluir los aneurismas vasculares, particularmente los aneurismas intracraneales. En los últimos años, la embolización vascular en el tratamiento de aneurismas ha recibido mucha atención. Se han empleado diversas modalidades en la técnica anterior. La patente de EE.UU. Nº 4.819.637- Dormandy Jr. y col. describe un sistema de embolización vascular que emplea un balón separable que se coloca en la zona del aneurisma mediante un catéter intravascular. El globo es conducido hasta el interior del aneurisma en la punta del catéter, y es inflado dentro del aneurisma con un fluido de solidificación (normalmente una resina o gel polimerizable) para ocluir el aneurisma. A continuación, se separa el globo del catéter mediante tracción suave sobre el catéter. Aunque el dispositivo de embolización de tipo globo puede proporcionar una oclusión eficaz de muchos tipos de aneurismas u otras cavidades corporales, es difícil de recuperarlo o desplazarlo después de series sucesivas de fluido de solidificación y es difícil de visualizar a menos que esté cargado con un material de contraste. Asimismo, existen riesgos de que el globo se rompa durante el hinchado y de desprendimiento prematuro del globo del catéter.

- 25 Otro abordaje es la inyección directa de un agente embólico polimérico líquido dentro de la zona vascular que va a ocluirse. Un tipo de polímero líquido usado en la técnica de inyección directa es un líquido de polimerización rápida, tal como una resina de cianoacrilato, concretamente cianoacrilato de isobutilo, que se libera en la zona diana en forma de líquido y, después, se polimeriza in situ. Alternativamente, se ha usado un polímero líquido que precipita en la zona diana a partir de una solución de soporte. Un ejemplo de este tipo de agente embólico es un polímero de acetato de celulosa mezclado con trióxido de bismuto y disuelto en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Otro tipo es alcohol de etilvinilo disuelto en DMSO. En contacto con la sangre, el DMSO se difunde y el polímero precipita y rápidamente se endurece formando una masa embólica que toma la forma del aneurisma. Otros ejemplos de materiales usados en este procedimiento de "inyección directa" se divulgan en las siguientes Patentes de EE.UU.: 4.551.132-Pasztor y col.; 4.795.741-Leshchiner y col.; 5.525.334-Ito y col.; y 5.580.568-Greff y col.

- 35 Se ha demostrado que la inyección directa de agentes embólicos de polímero líquido es difícil en la práctica. Por ejemplo, la migración de material polimérico desde el aneurisma y hacia el interior del vaso sanguíneo adyacente ha supuesto un problema. Además, la visualización del material de embolización requiere que un agente de contraste se mezcle con él y la selección de materiales de embolización y de agentes de contraste que sean mutuamente compatibles puede producir unos resultados inferiores a los óptimos. Además, es difícil un control preciso del despliegue del material de embolización polimérico, provocando el riesgo de colocación inadecuada y/o de una solidificación prematura del material. Además, una vez que el material de embolización se despliega y solidifica es difícil de desplazar o recuperar

- 40 Otro abordaje que parece prometedor es el uso de microespirales trombogénicas. Estas microespirales pueden estar hechas de una aleación de metal biocompatible (típicamente platino y tungsteno) o un polímero adecuado. Si están hechas de metal, la espiral puede estar provista de fibras de dacrón para incrementar la trombogenicidad. La espiral se despliega a través de un microcatéter sobre la zona vascular. Ejemplos de microespirales se divulgan en las siguientes patentes de EE.UU.: 4,994,069-Ritchart y col.; 5.133.731- Butler y col.; 5.226.911-Chee y col.; 5.312.415-

Palermo; 5.382.259-Phelps y col.; 5.382.260- Dormyy. Jr. y col.; 5.476.472-Dormyy. Jr. y col.; 5.578.074-Mirigian; 5.582.619-Ken; 5.624.461-Mariant; 5.645.558-Horton; 5.658.308-Snyder; y 5.718.711-Berenstein y col.

El abordaje de las microespirales ha tenido algún éxito en el tratamiento de pequeños aneurismas con cuellos estrechos, pero la espiral debe quedar firmemente instalada dentro del aneurisma para evitar un desplazamiento que pueda conducir a una recanalización. Las microespirales han tenido menos éxito en el tratamiento de aneurismas más grandes, especialmente aquellos con cuellos relativamente anchos. Una desventaja de las microespirales es que no son fácilmente recuperables; si una espiral migra fuera del aneurisma es necesario un nuevo procedimiento para recuperarla y reinstalarla en su posición. Además, el empaquetado completo de un aneurisma usando microespirales puede ser difícil de obtener en la práctica.

Un tipo específico de microespiral que ha obtenido un cierto éxito es la Espiral Desprendible Guglielmi ("GDC"), que se describe en la patente de EE.UU. n° 5.122.136-Guglielmi y col. La GDC emplea una espiral de alambre de platino fijado a una guía de alambre de acero inoxidable mediante una soldadura. Una vez que la espiral está colocada dentro de un aneurisma, se aplica una corriente eléctrica al alambre de guía, que desintegra electrolíticamente la unión de soldadura, separando de esta forma la espiral del alambre de guía. La aplicación de la corriente crea también una carga eléctrica positiva en la espiral, que atrae las células sanguíneas con carga negativa, las plaquetas y el fibrinógeno, de modo que se incrementa la trombogenicidad de la espiral. Varias espirales de diferentes diámetros y longitudes pueden empaquetarse dentro de un aneurisma hasta que el aneurisma se carga completamente. De este modo, las espirales crean y sujetan un trombo dentro del aneurisma, inhibiendo su desplazamiento y su fragmentación.

Las ventajas del procedimiento GDC son la capacidad de retirar y recolocar la espiral si migra de su localización deseada, y la capacidad potenciada de estimular la formación de un trombo estable dentro del aneurisma. No obstante, como en las técnicas de las microespirales convencionales, el uso con éxito del procedimiento GDC se ha limitado sustancialmente a pequeños aneurismas con cuellos estrechos.

Otro abordaje adicional para la embolización de una zona vascular anormal es la inyección dentro de la zona de un "hidrogel" biocompatible, tal como poli(2-hidroxietilmetacrilato) ("pHEMA" o "PHEMA"); o una espuma de alcohol de polivinilo ("PAF"). Véase, por ejemplo Horak y col., Hydrogels in Endovascular Embolization. II. Clinical Use of Spherical Particles", Biomaterials, Vol. 7, pp. 467-470 (Nov., 1986); Rao y col., "Hydrolysed Microspheres from Cross-Linked Polymethyl Methacrylate", J. Neuroradiol., Vol. 18, pp. 61-69 (1991); Latchaw y col., "polyvinyl Foam Embolization of Vascular and Neoplastic Lesions of the Head, Neck, and Spine", Radiology, Vol. 131, pp. 669-679 (June, 1979). Estos materiales se liberan como micropartículas dentro de un fluido portador que se inyecta en la zona vascular, un proceso que se ha demostrado que es difícil de controlar.

Un desarrollo adicional ha sido la formulación de los materiales de hidrogel dentro de un implante o tapón preformado que se instala en la zona vascular u otra cavidad corporal por medios como, por ejemplo, un microcatéter. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5.258.042 - Mehta. Estos tipos de tapones o implantes están fundamentalmente diseñados para obstruir el flujo sanguíneo a través de un vaso tubular o del cuello de un aneurisma y no se adapta fácilmente para su implantación precisa dentro de una estructura vascular en forma de saco, como puede ser un aneurisma, para llenar sustancialmente todo el volumen de la estructura.

La patente de EE. UU. n° 5.823.198-Jones y col. divulga un tapón de espuma de PVA expandible que se libera en el interior de un aneurisma en el extremo de un alambre guía. El tapón comprende una pluralidad de pastillas o partículas que se expanden en el interior de una estructura de células cerradas tras la exposición a los fluidos dentro del aneurisma para embolizar el aneurisma. Las pastillas están recubiertas con un agente de restricción soluble en sangre para mantenerlas en estado comprimido y fijadas al alambre guía hasta su liberación en el aneurisma. Dado que no hay una conexión mecánica entre las pastillas y el alambre guía (aparte de la unión temporal relativamente débil proporcionada por el agente de restricción), no obstante, la liberación prematura y la migración de algunas de las pastillas siguen siendo una posibilidad.

La publicación PCT N° WO 01/28434 - Greene y col. divulga un dispositivo de embolización que tiene una pluralidad de elementos embolizantes dispuestos a intervalos espaciados a lo largo de un transportador filamentosos y un procedimiento para su fabricación como se define en el preámbulo de la reivindicación 1. El transportador es una longitud adecuada de filamento muy fino y altamente flexible de una aleación de níquel/titanio. Los elementos embolizantes se pueden fijar sobre el transportador mediante adhesivos biocompatibles, fijación mecánica o una acción de ensartamiento sin apretar.

Por tanto, desde hace tiempo existe la necesidad todavía no satisfecha de un dispositivo para el tratamiento oclusivo eficaz de aneurismas y otras cavidades corporales y un procedimiento que pueda sustancialmente llenar aneurismas y otras cavidades corporales de una amplia gama de tamaños, configuraciones y anchuras de los cuellos con un medio trombogénico y/u oclusivo con un riesgo mínimo de daño tisular inadvertido, rotura del aneurisma o daños en las paredes del vaso sanguíneo. También ha existido la necesidad de contar con un procedimiento y un dispositivo

que posibiliten también el despliegue local preciso del medio, reduciendo también al mismo tiempo el potencial de migración lejos de la zona diana. Además, un procedimiento y un dispositivo que cumpla estos criterios debería ser también relativamente fácil de usar en un contexto clínico. Dicha facilidad de uso, por ejemplo, debería incluir preferentemente el suministro de una buena visualización del dispositivo durante y después de su despliegue en una cavidad corporal, luz o aneurisma

El documento US-A-4.509.504 divulga un procedimiento para fabricar un dispositivo de oclusión de cavidad corporal o embolización vascular que tiene un filamento flexible elongado y un polímero hidrófilo expandible de encapsulación coaxial.

El documento WO 81/01515 A divulga un dispositivo para suministrar sustancias activas médicas que tiene un cuerpo provisto de una sustancia activa médica para suministrar en el tejido corporal en contacto con dicho cuerpo. El cuerpo es un elemento elongado formado por un hidrogel cuyo volumen se infla cuando entra en contacto con fluidos corporales.

Sumario de la invención

En sentido amplio, un dispositivo de embolización, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, comprende uno o más elementos de embolización hidrófilos expandibles transportados de forma no liberable a lo largo de la longitud de un transportador filamentosos. En una realización preferida, el transportador es una longitud adecuada de un filamento muy fino altamente flexible de una aleación de níquel/titanio (Nitinol). Una pluralidad de elementos embolizantes están colocados espaciados a lo largo de la longitud del transportados y están separados unos de otros en el transportador por espaciadores radioopacos en forma de microespirales altamente flexibles hechas de platino o de una aleación de platino/tungsteno, como en las microespirales trombogénicas de la técnica anterior, como se ha descrito anteriormente.

En una segunda realización preferida, el transportador comprende una longitud continua de microespiral hueca altamente flexible hecha de un metal biocompatible (preferentemente platino o de una aleación de platino/tungsteno) con un núcleo opcional en forma de una longitud continua de alambre de metal fino y altamente flexible, preferentemente de una aleación de memoria de forma tal como nitinol. Como alternativa, el transportador puede ser una longitud adecuada de alambre, cable, trenzado u otra construcción que proporciona la flexibilidad deseada. Preferentemente, el transportador está hecho de un metal biocompatible de forma que es visible por medio de rayos X u otras técnicas de visualización conocidas en la técnica, pero también puede estar hecho de un polímero adecuado que es visible (o se hace visible) mediante cualquiera de los procedimientos de visualización conocidos. El transportador debería tener suficiente resistencia de columna como para permitir que el dispositivo sea empujado a través de un microcatéter.

En la segunda realización preferida, un elemento embolizante elongado, continuo y coaxial está fijado de forma no liberable a la superficie exterior del transportador, que se extiende a lo largo de una porción sustancial de la longitud del transportador en sentido proximal desde una punta distal.

En una tercera realización de ejemplo de un dispositivo de embolización, el transportador comprende un transportador filamentosos elongado y el elemento embolizante comprende un miembro coaxial de un polímero hidrófilo expandible, o hidrogel, que encapsula al menos una porción de la longitud del transportador. En una variante que incorpora un transportador tubular, como una trenza tubular o la microespiral hueca flexible descrita anteriormente, el miembro polimérico coaxial está formado de un modo tal que la luz del transportador está sustancialmente desprovista de del polímero, de modo que define un reservorio axial en el transportador. El reservorio constituye una cámara en la que se pueden introducir agentes terapéuticos, por ejemplo medicamentos, para liberar en un paciente a través de la implantación del dispositivo en una cavidad en el cuerpo del paciente.

Una cuarta realización de ejemplo del dispositivo de embolización es similar en la mayoría de los aspectos a la tercera realización descrita anteriormente, a excepción de que, en una posible variante de la misma en la que el transportador comprende un tubo flexible, el polímero hidrófilo del miembro embolizante coaxial que encapsula el transportador también carga sustancialmente la luz del transportador, de modo que la totalidad de la superficie de la porción encapsulada del transportador está en contacto con el polímero del miembro embolizante y no se crea un reservorio en el transportador.

Una primera realización de ejemplo de un procedimiento para fabricar la tercera realización del dispositivo de embolización comprende el suministro de un miembro embolizante ablandado y elongado del hidrogel con un soporte tubular como soporte. En una posible realización del procedimiento un mandril de soporte rígido y elongado se inserta coaxialmente en la luz de un transportador tubular, tal como una espiral helicoidal, para estirar y tensarlo, y el miembro polimérico blando se gira coaxialmente con el transportador y mandril, de modo que el miembro polimérico encapsula coaxialmente al menos una porción de la longitud del transportador. Después, el miembro polimérico torsionado es expulsado del soporte tubular y deshidratado en un baño higroscópico, por ejemplo alcohol, para

extraerle el agua y, de este modo, encoger el miembro embolizante de polímero coaxial hasta un tamaño adecuado para pasar a través de la luz de un catéter.

Tras la deshidratación, se trata al miembro polimérico en, por ejemplo, un baño ácido, para fijar la tasa de hidratación del polímero y, por tanto, la tasa de expansión del miembro, en un ambiente acuoso, por ejemplo la sangre, en respuesta al nivel de un parámetro físico del ambiente, por ejemplo su temperatura o nivel de pH. Después de fijar la tasa de hidratación del dispositivo, se lava para eliminar cualquier impureza derivada del procesamiento, se seca mediante calentamiento, por ejemplo en un horno, y, después, se empaqueta en un contenedor estéril.

En los primeros procedimientos de ejemplo, el mandril de soporte de la luz se puede retirar del transportador en cualquier etapa del proceso después de la expulsión desde el soporte del miembro coaxial torsionado y antes de empaquetar el dispositivo seco y terminado. La retirada del mandril crea un reservorio luminal en el transportador que, como se ha descrito anteriormente, se puede usar como reservorio para la liberación de agentes terapéuticos, por ejemplo medicamentos, células sanguíneas y similares, en un paciente mediante el dispositivo. Por tanto, una posible realización de un procedimiento para liberar un agente terapéutico a un paciente puede comprender fabricar un dispositivo de embolización que tiene un reservorio axial de acuerdo con los procedimientos de ejemplo, disponer un agente terapéutico en el reservorio de un dispositivo e implantar el dispositivo en una cavidad corporal del paciente.

Además, en las realizaciones de ejemplo tercera y cuarta del dispositivo, la flexibilidad, el tamaño y la lubricidad del polímero hidrófilo del miembro coaxial y, por tanto, el propio dispositivo, aumentan con el grado de hidratación del polímero. De acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención, la tasa de hidratación del polímero en un ambiente acuoso se fija, como se ha descrito antes, durante la fabricación, en un valor específico en respuesta a un correspondiente nivel específico de un parámetro físico del ambiente, por ejemplo su nivel de pH1.

Por tanto, en una posible realización de un procedimiento para preparar un dispositivo completamente deshidratado para insertar en una cavidad corporal a través de un catéter, el dispositivo seco se sumerge primero en un medio acuoso, por ejemplo una solución salina, que tiene un nivel de pH relativamente bajo, de modo que la tasa de hidratación del miembro polimérico coaxial en el medio es correspondientemente baja. Esto incrementa la flexibilidad y lubricidad del dispositivo, de modo que se puede insertar fácilmente en la luz y desplazar a través de la luz del catéter y en el interior de la cavidad corporal, pero a una tasa lo suficientemente baja como para dar al médico bastante tiempo para implantar el dispositivo sin dejarlo expandir a un tamaño que no se puede insertar o desplazar con facilidad a través del catéter. No obstante, una vez que el dispositivo está colocado en la cavidad, su tasa de hidratación aumenta sustancialmente en respuesta al mayor nivel de pH del ambiente acuoso fisiológico adyacente, es decir sangre o plasma, de modo que el miembro embolizante coaxial del dispositivo se expande en correspondencia rápidamente para ocluir la cavidad.

En otras realizaciones más del dispositivo de embolización que incorpora elementos embolizantes de hidrogel, la formulación del polímero del miembro coaxial se puede modificar para incorporar polímeros que se degradan, o descomponen, en el cuerpo tras un periodo de tiempo en respuesta a, por ejemplo, la hidrólisis o acción enzimática, en constituyentes moleculares más simples que pueden ser absorbidos por el cuerpo del paciente y/o eliminados del mismo como residuos. Por tanto, en otra realización posible del dispositivo que incorpora un miembro embolizante hidrogel, el miembro puede fabricarse de forma que sea biodegradable y/o bioreabsorbible en el cuerpo del paciente.

En cualquiera de las primeras dos realizaciones preferidas, los elementos embolizantes pueden estar formados por un material de espuma de hidrogel polimérico macroporoso, en particular una matriz de espuma hinchable formada como un sólido macroporoso que comprende un agente estabilizante de espuma y un polímero o copolímero de un monómero de olefina hidrófila polimerizable de radicales libres reticulado con hasta aproximadamente 10% en peso de un agente reticulante de funcional de multiolefina. Dicho material se describe en la patente de EE.UU. 5.750.585-Park y col. El material puede modificarse, o proporcionarse con aditivos, para hacer que el implante sea visible mediante técnicas de imagen convencionales.

En las realizaciones segunda, tercera y cuarta preferidas, el elemento embolizante coaxial elongado está hecho, Preferentemente, de un hidrogel poroso expandible sensible al ambiente del tipo descrito en la solicitud de patente de EE.UU. pendiente de tramitación nº de serie 09/804.935, asignada al cesionario de esta solicitud y de la invención divulgada y reivindicada en el presente documento. La solicitud de nº de serie 09/804.935 divulga un hidrogel que experimenta un incremento de la lubricidad y sufre una expansión volumétrica controlada a una velocidad que cambia en respuesta a cambios en parámetros ambientales tales como el pH o la temperatura. Estos hidrogeles se preparan formando una mezcla líquida que contiene (a) al menos un monómero y/o polímero, al menos una porción del cual es sensible a cambios en un parámetro ambiental; (b) agente de reticulación; y (c) un iniciador de la polimerización. Si se desea se puede añadir a la mezcla un porosigen (p. ej., NaCl, cristales de hielo o sacarosa) y, después, eliminar del hidrogel sólido resultante para proporcionar un hidrogel con suficiente porosidad para permitir el crecimiento celular hacia el interior.

La tasa de expansión controlada se proporciona mediante la incorporación de monómeros etilénicamente insaturados con grupos funcionales ionizables (p. ej., aminas, ácidos carboxílicos). Por ejemplo, si se incorpora ácido acrílico en la red reticulada, el hidrogel se incuba en una solución de pH bajo para protonar los ácidos carboxílicos, Después de eliminar mediante aclarado el exceso de solución a pH bajo y de secar el hidrogel, el hidrogel se puede introducir a través de un microcatéter cargado con solución salina a pH fisiológico o con sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta que se desprotonan los grupos de ácido carboxílico. Por el contrario, si se incorpora en la red reticulada un monómero que contiene amina, el hidrogel se incuba en una solución de pH alto para desprotonar las aminas. Después de eliminar mediante aclarado el exceso de solución a pH alto y de secar el hidrogel, el hidrogel se puede introducir a través de un microcatéter cargado con solución salina a pH fisiológico o con sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta que se desprotonan los grupos amina.

Como alternativa, en la segunda realización preferida, el elemento embolizante elongado coaxial puede estar en forma de una capa externa resistente al estirado aplicada en el exterior del transportador a lo largo de una porción sustancial de la longitud del transportador. La capa externa resistente al estirado está formada, preferentemente, por un material expandible, tal como los descritos anteriormente, pero también puede estar formada por cualquier polímero biocompatible resistente al estirado, tal como, por ejemplo, poliuretano, poliéster, politetrafluoroetileno (PTFE), nylon, polimetilmetacrilato (PMMA) y silicona.

Un segundo aspecto de la presente invención es un procedimiento para embolizar una cavidad corporal o una zona vascular, que comprende, en la realización preferida, las etapas de: a) pasar un microcatéter intravascularmente de forma que su extremo distal esté en una zona vascular diana; (b) pasar un dispositivo vasooclusivo a través del microcatéter en la zona vascular diana de modo que el dispositivo vasooclusivo asume una configuración tridimensional que carga una porción del volumen de la zona vascular diana ; (c) proporcionar un dispositivo de embolización vascular que comprende al menos un elemento embolizante expandible conectado de forma no liberable a un transportador filamentosos; (d) pasar el dispositivo de embolización a través del microcatéter de forma que emerja del extremo distal del microcatéter y en el interior del sitio vascular diana; y (e) expandir el elemento o elementos embolizantes in situ de modo que se carga al menos aproximadamente el 30 %, y, preferentemente, más de aproximadamente el 40 % del total del volumen de la zona vascular diana al tiempo que se mantiene la conexión entre el elemento o elementos embolizantes y el transportador.

Preferentemente, el dispositivo vasooclusivo es del tipo que inicialmente está en forma de un elemento filamentosos flexible elongado para liberación a través del microcatéter y que asume una geometría tridimensional tras la instalación en el sitio vascular diana. Uno de estos dispositivos es el GDC descrito anteriormente (patente de EE.UU. n° 5.122.136-Guglielmi y col. Otros dispositivos de este tipo se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.766.219-Horton; 5.690.671-McGurk y col.; y 5.911.731-Pham y col.

Otros tipos más de dispositivos oclusivos conocidos en la técnica también se pueden realizar de forma satisfactoria en este procedimiento.

En una realización alternativa del procedimiento de la presente invención, el procedimiento comprende las etapas de: a) desplegar un dispositivo intravascular en una posición en un vaso sanguíneo adyacente a una zona vascular diana; (b) proporcionar un dispositivo de embolización vascular que comprende al menos un elemento embolizante expandible conectado de forma no liberable a un transportador filamentosos; (c) pasar un microcatéter intravascularmente de modo que el extremo distal del microcatéter atraviesa el dispositivo intravascular en la zona vascular diana; (d) pasar el dispositivo de embolización a través del microcatéter de forma que emerja del extremo distal del microcatéter y en el interior del sitio vascular diana; y (e) expandir el elemento o elementos embolizantes in situ sustancialmente para cargar el volumen de la zona vascular diana al tiempo que se mantiene la conexión entre el elemento o elementos embolizantes y el transportador.

Se entiende que la etapa de proporcionar el dispositivo de embolización puede seguir a la etapa de pasar el microcatéter intravascularmente.

En esta realización alternativa del aspecto del procedimiento de la presente invención, el dispositivo intravascular puede ser del tipo divulgado en la patente de EE.UU. n° 5.980.514-Kupiecki y col. El dispositivo intravascular comprende un elemento filamentosos que se introduce mediante un microcatéter en la unión de un aneurisma o similar y que, después, asume la configuración de una espiral adyacente al cuello de los aneurismas.

En algunos casos, se puede omitir la etapa de pasar un dispositivo vasooclusivo o un dispositivo intravascular mediante el microcatéter a la zona vascular diana.

Los cuerpos o elementos de embolización, en la realización preferida, tienen una configuración inicial en forma de "micropastillas" pequeñas sustancialmente cilíndricas de un diámetro externo lo bastante pequeño como para que quepan dentro del microcatéter. Los cuerpos son hidrofílicamente expandibles en una configuración expandida en la que se conforman sustancialmente y llenan la zona vascular.

La presente invención proporciona una serie de ventajas significativas. Específicamente, la presente invención proporciona una cavidad corporal eficaz o dispositivo de embolización vascular que puede desplegarse dentro de una cavidad o zona vascular con un excelente control de la ubicación y con un riesgo menor de rotura vascular, daño tisular o migración que con los dispositivos de la técnica anterior. Además, el dispositivo de embolización efectúa un ajuste conformacional dentro del sitio que estimula la embolización eficaz y, además, su capacidad para liberarse en la zona a través de un microcatéter facilita el despliegue preciso y altamente controlable. Además, la configuración inicial esencialmente filamentososa del dispositivo de embolización, de modo que se conforma fácilmente a las dimensiones del interior de la zona diana, permite que se use con eficacia para embolizar las cavidades corporales que tienen una amplia variedad de tamaños y (en el caso concreto de los aneurismas) anchuras de los cuellos. Éstas y otras ventajas se apreciarán fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción breve de las figuras

La figura 1 es una vista en alzado de un dispositivo de embolización vascular de acuerdo con una primera realización de la invención;

La figura 2 es una vista transversal tomada a lo largo de la línea 2-2 de la figura 1;

La figura 3 es una vista transversal tomada a lo largo de la línea 3-3 de la figura 2;

Las figuras 4 a 7 son vistas semiesquemáticas que muestran las etapas en un procedimiento de embolización de una zona vascular (específicamente un aneurisma) de acuerdo con una realización del aspecto del procedimiento de embolización de la presente invención;

La figura 8 es una vista en perspectiva detallada del mecanismo por el cual el dispositivo de la embolización de la presente invención se fija, preferentemente, al extremo distal de un instrumento de despliegue;

La figura 9 es una vista en perspectiva detallada similar a la de la figura 8, que muestra el dispositivo de embolización de la presente invención después de que se ha separado del instrumento de despliegue;

Las figuras 10, 11 y 12 son vistas semiesquemáticas que muestran las etapas que, además de las ilustradas en las figuras 4-7, constituyen un procedimiento de embolización de una zona vascular de acuerdo con una realización del aspecto del procedimiento de embolización de la presente invención;

La figura 13 es una vista semiesquemática que muestra una etapa en un procedimiento de embolización de una zona vascular de acuerdo con una realización alternativa del aspecto del procedimiento de embolización de la presente invención;

La figura 14 es una vista en alzado, parcialmente en sección, de un dispositivo de embólico de acuerdo con una segunda realización de la invención, que muestra el dispositivo en su estado normal o no expandido;

La figura 15 es una vista transversal tomada a lo largo de la línea 15-15 de la figura 14;

La figura 16 es una vista transversal axial detallada de una porción del dispositivo mostrada en la figura 14;

La figura 17 es una vista similar a la de la figura 16, que muestra el dispositivo de la figura 14 en su estado expandido después de su despliegue en una zona vascular;

La figura 18 es una vista similar a la de la figura 15, que muestra el dispositivo de la figura 14 en su estado expandido después de su despliegue en una zona vascular;

La figura 19 es una vista transversal axial parcial de una primera forma modificada de un dispositivo de acuerdo con la segunda realización preferida de la presente invención, que muestra el dispositivo en su estado normal o no expandido;

La figura 20 es una vista similar a la de la figura 19, que muestra el dispositivo de la figura 19 en su estado expandido después de su despliegue en una zona vascular;

La figura 21 es una vista transversal axial parcial de una segunda forma modificada de un dispositivo embólico de acuerdo con la segunda realización preferida de la presente invención, que muestra el dispositivo en su estado normal o no expandido;

La figura 22 es una vista similar a la de la figura 21, que muestra el dispositivo de la figura 21 en su estado expandido después de su despliegue en una zona vascular;

La figura 23 es una vista transversal axial detallada de una tercera forma modificada de un dispositivo embólico de acuerdo con la segunda realización preferida de la presente invención;

La figura 24 es una vista en alzado transversal de un elemento de embolización de polímero hidrófilo expandido blando de acuerdo con un primer procedimiento de ejemplo para fabricar una tercera realización de ejemplo de un dispositivo de embolización de acuerdo con la invención.

5 La figura 25 es una vista en alzado transversal del elemento de embolización de la figura 24 insertándose en un soporte tubular;

La figura 26 es una vista en alzado transversal del elemento de embolización de la figura 25 siendo girado coaxialmente por un transportador helicoidal soportado internamente a través de un mandril luminal;

La figura 27 es una vista en alzado transversal del elemento de embolización de la figura 26 después de haber sido completamente girado por el transportador helicoidal y el mandril luminal;

10 La figura 28 es una vista en alzado transversal del elemento de embolización torsionado de la figura 27 siendo expulsado del soporte tubular para definir un dispositivo de embolización no terminado de acuerdo con la tercera realización de ejemplo del mismo;

La figura 29 es una vista en alzado transversal del dispositivo de embolización de la figura 28 siendo deshidratado en un baño de un desecante para encoger el elemento de embolización del mismo;

15 La figura 30 es una vista en alzado transversal del dispositivo de embolización de la figura 29 sumergido en un baño de un ácido para ajustar la tasa de hidratación del elemento de embolización en respuesta a un nivel de un parámetro físico de un ambiente acuoso;

La figura 31 es una vista en alzado transversal del dispositivo de embolización de la figura 30 siendo cocido en un horno para secar el elemento de embolización del mismo;

20 La figura 32 es una vista en alzado del dispositivo de embolización terminado de acuerdo con la tercera realización de ejemplo del mismo, con el mandril luminal de la figura 26 en su ubicación;

La figura 33 es una vista en alzado transversal del dispositivo de embolización de la figura 32;

La figura 34 es una vista transversal parcial alargada en el dispositivo de embolización de la figura 33, revelado por la sección tomada en el mismo a lo largo de las líneas 34-34;

25 La figura 35 es una vista transversal parcial alargada similar a la de la figura 34, que muestra un reservorio axial definido en el dispositivo de embolización mediante eliminación del mandril luminal del mismo;

La figura 39 es una vista en alzado de una variante de la cuarta realización de ejemplo del dispositivo de embolización;

30 La figura 40A es una vista transversal parcial alargada en el dispositivo de embolización de la figura 39, revelado por la sección tomada en el mismo a lo largo de las líneas 40A-40, que muestra una posible variante del mismo en la que las espirales de un transportador en espiral helicoidal están separadas pero cercas unas de otras;

La figura 40B es una vista similar a la de la figura 40A, que muestra otra variante en la que las espirales del transportados están espaciadas unas de otras.

35 La figura 41 es una vista en alzado de otra variante de la cuarta realización de ejemplo del dispositivo de embolización, que muestra un mandril luminal en el transportador del dispositivo;

La figura 42A es una vista transversal parcial alargada en el dispositivo de embolización de la figura 41, revelado por la sección tomada en el mismo a lo largo de las líneas 40A-42, que muestra una posible variante del mismo en la que las espirales de un transportador en espiral helicoidal están separadas pero cercas unas de otras y el mandril luminal se retira para definir un reservorio axial en el transportador;

40 La figura 42B es una vista similar a la de la figura 42A, que muestra otra variante en la que las espirales del transportados están espaciadas unas de otras.

La figura 43 es una vista en alzado esquemática de un procedimiento y aparato para medir la flexibilidad de un dispositivo de embolización; y

45 La figura 44 es una vista transversal parcial alargada detallada del dispositivo de embolización que se está midiendo en la figura 43, revelado por el detalle dentro del círculo 44 del mismo.

Descripción detallada de la invención

El dispositivo de embolización: Primera realización preferida. Un dispositivo de embolización vascular 10, de acuerdo

con una primera realización preferida de la presente invención, se muestra en las Figuras 1, 2 y 3. En la realización preferida, el dispositivo de embolización 10 comprende una pluralidad de cuerpos de embolización, cada uno configurado como una "micropastilla" sustancialmente cilíndrica 12, colocada a intervalos espaciados a lo largo de un transportador filamentosos 14. El número de micropastillas 12 variará en función de la longitud del transportador 14, que, a su vez, dependerá del tamaño de la zona vascular que se va a embolizar. Para una zona vascular grande se pueden usar, por ejemplo, de ocho a doce micropastillas, aunque en caso necesario se puede usar un número incluso mayor. En algunas aplicaciones (p. ej., aneurismas muy pequeños), se pueden usar tan pocas como una o dos micropastillas.

También en el transportador 14 hay una pluralidad de espaciadores de microespirales altamente flexibles 16, cada una de las cuales está dispuesta entre y separa un par de micropastillas 12. El transportador 14 tiene una porción distal sobre la cual hay un segmento de microespiral distal relativamente largo 18 que es retenida en su lugar por un miembro de retención distal 20. El transportador 14 tiene una porción proximal sobre la que hay un segmento de microespiral proximal relativamente largo 22. El extremo proximal del dispositivo 10 termina en un elemento de unión de hidrogel 24, que se describirá más adelante. Los espaciadores 16, el segmento de microespiral distal 18 y el segmento de microespiral proximal 22 son altamente flexibles y están formados por, preferentemente, alambre de platino o platino/tungsteno, que tiene las ventajas de ser biocompatible y radioopaco. Las micropastillas 12 son transportadas de forma no liberable sobre el transportador 14. Se pueden fijar en su lugar en el transportador filamentosos 14, bien mecánicamente o mediante un adhesivo biocompatible insoluble en agua adecuado, o, simplemente, se pueden ensartar de forma laxa sobre el transportador 14 entre los sucesivos espaciadores 16.

Preferentemente, las micropastillas 12 están formadas por un material de espuma de hidrogel macroporoso hidrófilo biocompatible, en particular una matriz de espuma hinchable en agua formada como un sólido macroporoso que comprende un agente estabilizante de espuma y un polímero o copolímero de un monómero de olefina hidrófila polimerizable de radicales libres reticulado con hasta aproximadamente 10% en peso de un agente reticulante de funcional de multiolefina. Un material adecuado de este tipo se describe en la patente de EE.UU. N° 5.570.585-Park y col.

Otro material adecuado para las micropastillas 12 es un gel de espuma de alcohol polivinílico (PVA) hidratado poroso preparado a partir de una solución de alcohol polivinílico en un disolvente mixto constituido por agua y un disolvente orgánico miscible en agua, como se describe en, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.663.358-Hyon y col. Otras estructuras de PVA adecuadas se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.823.198-Jones y col. y 5.258.042-Mehta. Otro material adecuado es una espuma de colágeno del tipo descrito en la patente de EE.UU. n° 5.456.693-Conston y col. Otro material adecuado más es PHEMA, como se trata en las referencias citadas anteriormente. Véase, por ejemplo, Horak y col., ant., y Rao y col., ant.

El material de espuma preferido, como se ha descrito en la patente a la que se ha hecho referencia anteriormente concedida a Park y col., tiene un índice de vacío de al menos aproximadamente 90 %, y sus propiedades hidrofílicas son tales que tiene un contenido de agua de al menos aproximadamente 90 % cuando está completamente hidratado. En la realización preferida, cada una de las micropastillas embolizantes 12 tiene un diámetro inicial de no más de aproximadamente 0,5 mm antes de la expansión in situ, con un diámetro expandido de al menos aproximadamente 3 mm. Para conseguir dicho tamaño pequeño, las micropastillas 12 se pueden comprimir en el tamaño deseado a partir de una configuración inicial significativamente mayor. La compresión se realiza apretando o recortando las micropastillas 12 en un implemento o parte integrante adecuada y, después, "fijarlos" en la configuración comprimida calentando y/o secando. Cada una de las micropastillas 12 es hinchable o expandible a muchas veces (al menos aproximadamente 25 veces, preferentemente aproximadamente 70 veces y hasta aproximadamente 100 veces) su volumen inicial (comprimido), principalmente mediante la absorción hidrófila de moléculas de agua a partir de una solución acuosa (p. ej., plasma sanguíneo residente y/o solución salina inyectada) y, secundariamente, mediante la carga de sus poros con sangre. Asimismo, las micropastillas 12 se pueden recubrir con un recubrimiento hidrosoluble (no mostrado), tal como un almidón o un polímero adecuado, para proporcionar una expansión retardada en el tiempo. Otra alternativa es recubrir las micropastillas 12 con un recubrimiento sensible a la temperatura que se disgrega en respuesta a la temperatura normal del cuerpo humano. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.120.349-Stewart y col. y 5.129.180-Stewart.

El material de espuma de la micropastilla embolizante 12 puede modificarse de forma ventajosa, o proporcionarse con aditivos, para hacer que el dispositivo 10 sea visible mediante técnicas de imagen convencionales. Por ejemplo, la espuma se puede impregnar con un material radioopaco insoluble en agua, tal como sulfato de bario, como describen Thanoo y col., "Radiopaque Hydrogel Microspheres", J Microencapsulation, Vol. 6, No. 2, pág. 233-244 (1989). Como alternativa, los monómeros de hidrogel se pueden copolimerizar con materiales radioopacos, como se describe en Horák y col., "New Radiopaque PolyHEMA-Based Hydrogel Particles", J Biomedical Materials Research, Vol. 34, pág. 183-188 (1997).

Las micropastillas 12 pueden incluir, opcionalmente, agentes bioactivos o terapéuticos, para estimular la trombosis, el crecimiento celular hacia dentro. Véase, *por ejemplo*, Vacanti, y col. "Tissue Engineering: The Design and

Fabrication of Living Replacement Devices for Surgical Reconstruction and Transplantation, "The Lancet (Vol. 354, Suplemento 1), pág. 32-34 (Julio, 1999); Langer, "Tissue Engineering: A New Field and Its Challenges, "Pharmaceutical Research, Vol. 14., No. 7, pág. 840-841 (Julio, 1997); Persidis, "Tissue Engineering," Nature Biotechnology, Vol. 17, pág. 508-510 (May, 1999).

5 Preferentemente, el transportador filamentosos es una longitud de alambre de níquel/titanio, tal como el comercializado con el nombre comercial "Nitinol". El alambre de esta aleación es altamente flexible y tiene una excelente "memoria elástica", de modo que se puede dar una forma deseada a la que volverá cuando se deforme. En una realización preferida de la invención, el alambre que forma el transportador 14 tiene un diámetro de aproximadamente 0,04 mm y se trata con calor para formar una estructura de múltiples bucles que puede asumir una
10 variedad de formas tridimensionales, tales como una hélice, una esfera o un ovoide cuando no está constreñido (como se ha divulgado, por ejemplo en la patente de EE.UU. nº 5.766.219-Horton.). Preferentemente, la porción intermedia del transportador 14 (es decir, la porción que incluye las micropastillas 12) y la porción proximal (que transporta el segmento de microespiral proximal 22) toman la forma de bucles que tienen un diámetro de aproximadamente 6 mm, mientras que la porción distal (que transporta el segmento de microespiral distal 18) puede
15 tener un diámetro algo mayor (p. ej., aproximadamente 8-10 mm). El transportador 14 puede estar formado por un único alambre o puede estar formado por un cable o estructura trenzada de varios alambres ultrafinos.

En otra realización, el transportador 14 puede estar hecho de un filamento fino de un polímero adecuado, tal como un PVA, que tiene una forma de estructura en bucle. El polímero puede estar impregnado con un material radioopaco (p. ej., sulfato de bario o partículas de oro, tántalo o platino) puede encerrar un núcleo de alambre de
20 níquel/titanio. Como alternativa, el transportador 14 puede estar construido como un "cable" de fibras finas de polímero que incluye fibras de un polímero expandible, tal como alcohol polivinílico (PVA) a intervalos espaciados para formar las micropastillas 12.

Otra alternativa más, la construcción para el transportador 14 es una longitud continua de microespiral. En dicha realización, las micropastillas 12 se fijarían a intervalos espaciados a lo largo de la longitud del transportador 14.

25 Como se muestra en las figuras 1, 8 y 9, el elemento de unión del hidrogel 24 está formado de forma ventajosa por el mismo material que las micropastillas 12. De hecho, la más proximal de las micropastillas 12 puede funcionar como elemento de unión 24. El elemento de unión 24 está fijado al extremo proximal del transportador 14 mediante un adhesivo biocompatible adecuado. El propósito del elemento de unión 24 es fijar de forma extraíble el dispositivo 10 a un instrumento de despliegue 30 (Figuras 8 y 9). El instrumento de despliegue 30 comprende una longitud de la porción externa 32 de la microespiral de platino o platino/tungsteno con un núcleo de alambre flexible 34 del mismo
30 metal o de uno similar. El instrumento de despliegue 30 tiene una porción distal 36 en la que la porción externa de la microespiral 32 tiene espirales que están espaciadas a mayor distancia (es decir, tienen un grado mayor).

Como se muestra en la figura 8, el dispositivo 10 se fija inicialmente al instrumento de despliegue 30 por medio del elemento de unión 24. Específicamente, el elemento de unión 24 se instala, en un estado comprimido, de modo que
35 abarca y engancha el extremo proximal del dispositivo de embolización 10 y la porción distal 36 del instrumento de despliegue 30. Por tanto, en el estado comprimido, el elemento de unión 24 une el instrumento de despliegue 30 y el dispositivo de embolización 10. Como se muestra en la figura 9, y como se describirá con detalle más adelante, una vez que se ha desplegado el dispositivo 10 en una zona vascular, el elemento de unión 24 se expande considerablemente, de modo que relaja su agarre sobre la porción distal 36 del instrumento de despliegue 30 tirando
40 del último en sentido proximal hacia fuera y lejos del elemento de unión 24.

El dispositivo de embolización: Segunda realización preferida. Las figuras 14 a 23 ilustran un dispositivo de embolización de acuerdo con una segunda realización preferida de la presente invención. En referencia primero a las figuras 14 a 17, un dispositivo 100 de acuerdo con esta segunda realización comprende un transportador filamentosos flexible elongado 102 sobre el que hay un elemento de embolización expandible 104 de forma no liberable. El
45 transportador 102 está formado, preferentemente, por una longitud continua de una microespiral hueca 106, fabricado a partir de un metal adecuado tal como platino, oro, tungsteno o tántalo, o una aleación metálica, tal como acero inoxidable o Nitinol. De estos materiales se prefieren platino y Nitinol. La microespiral está formada por espirales íntimamente empaquetadas, de modo que hay poco o ningún espacio entre las espirales adyacentes. El transportador 102 puede también incluir un núcleo filamentosos 108 que se extiende axialmente a través de la
50 microespiral 106. El núcleo 108 es un alambre fino de metal, hecho, preferentemente, de un metal de memoria de forma tal como Nitinol. El dispositivo 100 incluye una porción distal que comprende una espiral externa 110 que rodea coaxialmente la microespiral 106 y que termina en una punta distal redondeada 112. ventajosamente se puede proporcionar un elemento de unión de hidrogel (no mostrado) del tipo descrito anteriormente y se ilustra en las figuras 8 y 9, en el extremo proximal del transportador.

55 Como alternativa, el transportador 102 puede estar hecho de cualquiera de los materiales descritos anteriormente con respecto al transportador de la primera realización preferida. Aunque preferentemente está en la configuración de una microespiral, también puede estar formado por una única hebra de alambre de metal o filamento polimérico, o

como una trenza o cable de múltiples hebras de alambre de metal o filamento polimérico. El transportador debería tener una resistencia de columna suficiente como para permitir que el dispositivo sea empujado a través de un microcatéter, como se ha mencionado anteriormente.

El elemento de embolización expandible 104 está formado de forma ventajosa como una capa de hidrogel que cubre una sustancial porción de la longitud del transportador 102. El elemento de embolización 104 puede estar hecho de cualquiera de los materiales usados en los elementos de embolización de la primera realización preferida descrita con anterioridad. No obstante, de forma ventajosa, el elemento de embolización 104 de esta segunda realización está formado, preferentemente, por un hidrogel poroso expandible sensible al ambiente del tipo descrito en la anterior solicitud de patente de EE.UU. pendiente de tramitación de nº de serie 09/804,935). Para comodidad del lector, a continuación se expone una breve descripción de una formulación adecuada de un hidrogel preferido.

Específicamente, los hidrogeles descritos en la solicitud anterior a la que se ha hecho referencia en lo que antecede son de un tipo que experimenta un incremento de la lubricidad y que sufre una expansión volumétrica controlada en un ambiente acuoso a una velocidad que cambia en respuesta a cambios en un parámetro físico ambiental, tales como su pH o temperatura. Estos hidrogeles se preparan formando una mezcla líquida que contiene (a) al menos un monómero y/o polímero, al menos una porción del cual es sensible a cambios en un parámetro ambiental; (b) agente de reticulación; y (c) un iniciador de la polimerización. Si se desea se puede añadir a la mezcla un porosigen (p. ej., NaCl, cristales de hielo o sacarosa) y, después, eliminar del hidrogel sólido resultante para proporcionar un hidrogel con suficiente porosidad para permitir el crecimiento celular hacia el interior. La tasa de expansión controlada se proporciona mediante la incorporación de monómeros etilénicamente insaturados con grupos funcionales ionizables (p. ej., aminas, ácidos carboxílicos). Por ejemplo, si se incorpora ácido acrílico en la red reticulada, el hidrogel se incuba en una solución de pH bajo para protonar los ácidos carboxílicos. Después de eliminar mediante aclarado el exceso de solución a pH bajo y de secar el hidrogel, el hidrogel se puede introducir a través de un microcatéter cargado con solución salina a pH fisiológico o con sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta que se desprotonan los grupos de ácido carboxílico. Por el contrario, si se incorpora en la red reticulada un monómero que contiene amina, el hidrogel se incuba en una solución de pH alto para desprotonar las aminas. Después de eliminar mediante aclarado el exceso de solución a pH alto y de secar el hidrogel, el hidrogel se puede introducir a través de un microcatéter cargado con solución salina a pH fisiológico o con sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta que se desprotonan los grupos amina.

Más específicamente, en una formulación preferida del hidrogel, la solución de monómero está compuesta por monómeros etilénicamente insaturados, un agente de reticulación etilénicamente insaturado, un porosigen y un disolvente. Al menos una porción, preferentemente 10%-50%, y, más preferentemente, 10%-30%, de los monómeros seleccionados debe ser sensible al pH. El monómero sensible al pH preferido es ácido acrílico. El ácido metacrílico y derivados de ambos ácidos también ejercerán sensibilidad al pH. Dado que las propiedades mecánicas de los hidrogeles preparados exclusivamente con estos ácidos son malas, se debería seleccionar un monómero para proporcionar propiedades mecánicas adicionales. Un monómero preferido para proporcionar propiedades mecánicas es acrilamida, que se puede usar en combinación con uno o más de los monómeros sensibles al pH mencionados anteriormente para impartir resistencia adicional a la compresión u otras propiedades mecánicas. Concentraciones preferidas de los monómeros en el intervalo de disolvente de 20 % en peso/peso a 30 % en peso/peso.

El agente de reticulación puede ser cualquier compuesto multifuncional etilénicamente insaturado, preferentemente N, N'-metilenebisacrilamida. Si se desea biodegradación del material hidrogel, se debería seleccionar un agente de reticulación biodegradable. Las concentraciones del agente de reticulación en el disolvente deberían ser inferiores a aproximadamente 1 % en peso/peso y, preferentemente, inferiores a aproximadamente 0,1 % en peso/peso.

La porosidad del material hidrogel se proporciona mediante una suspensión supersaturada de un porosigen en la solución de monómeros. También se puede usar un porosigen que no es soluble en la solución de monómeros pero que es soluble en la solución de lavado. El porosigen preferido es cloruro sódico, pero también se pueden usar cloruro potásico, hielo, sacarosa y bicarbonato sódico. Se prefiere controlar el tamaño de partícula del porosigen a menos de aproximadamente 25 micrómetros, más preferentemente a menos de aproximadamente 10 micrómetros. El tamaño de partícula pequeño ayuda a la suspensión del porosigen en el disolvente. Las concentraciones preferidas del porosigen varían de aproximadamente 5 % en peso/peso a aproximadamente 50 % en peso/peso, más preferentemente de aproximadamente 10 % en peso/peso a aproximadamente 20 % en peso/peso de la solución de monómeros. Como alternativa, puede omitirse el porosigen y se puede fabricar un hidrogel no poroso.

En caso necesario, el disolvente se selecciona en base a las solubilidades de los monómeros, al agente de reticulación y el porosigen. Si se usa un monómero líquido (p. ej., 2-hidroxietilmetacrilato), no es necesario un disolvente. Un disolvente preferido es agua, pero también se puede usar alcohol etílico. Las concentraciones preferidas del disolvente varían de aproximadamente 20 % en peso/peso a aproximadamente 80 % en peso/peso, más preferentemente de aproximadamente 50 % en peso/peso a aproximadamente 80 %.

La densidad de reticulación afecta sustancialmente a las propiedades mecánicas de estos materiales de hidrogel. La

densidad de reticulación (y, por tanto, las propiedades mecánicas) pueden manipularse mejor mediante cambios en la concentración del monómero, la concentración del agente de reticulación y la concentración del disolvente. La reticulación del monómero se puede conseguir mediante reducción-oxidación, radiación y calor. La reticulación por radiación de la solución de monómeros monómero se puede conseguir con luz ultravioleta y luz visible con iniciadores adecuados o radiación ionizante (p. ej., haz de electrones o rayos gamma) sin iniciadores. Un tipo preferido del iniciador de la reticulación es uno que actúa mediante reducción-oxidación. Ejemplos específicos de dichos iniciadores de reducción-oxidación que se pueden usar en esta realización de la invención son persulfato amónico y N, N, N', N-tetrametiletildiamina.

Una vez que la polimerización está completa, el hidrogel se lava con agua, alcohol u otra(s) solución(es) de lavado adecuadas para eliminar el(los) porosigen(es), cualquier monómero(s) residual(es) y cualquier oligómero(s) no incorporado(s). Preferentemente, esto se consigue lavando inicialmente el hidrogel en agua destilada.

Como se ha tratado anteriormente, el control de la velocidad de expansión del hidrogel se consigue mediante la protonación/desprotonación de los grupos funcionales ionizables presentes en la red del hidrogel. Una vez que se ha preparado el hidrogel y el exceso del monómero y de porosigen se ha eliminado mediante lavado se pueden llevar a cabo las etapas para controlar la velocidad de expansión.

En realizaciones en las que se han incorporado monómeros sensibles al pH con grupos de ácido carboxílico en la red de hidrogel, el hidrogel se incuba en una solución a pH bajo. Los protones libres en la solución protonan los grupos de ácido carboxílico en la red de hidrogel. La duración y la temperatura de la incubación y el pH de la solución influyen sobre la cantidad de control sobre la velocidad de la expansión. En general, la duración y la temperatura de la incubación son directamente proporcionales a la cantidad del control de la expansión, mientras que el pH de la solución es inversamente proporcional. Se ha determinado que el contenido de agua de la solución de tratamiento también afecta al control de la expansión. A este respecto, el hidrogel es capaz de expandirse más en la solución de tratamiento y se supone que un mayor número de grupos de ácido carboxílico está disponible para protonación. Se requiere una optimización del contenido de agua y del pH para un control máximo de la velocidad de la expansión. Una vez que la incubación ha concluido, el exceso de la solución de tratamiento se elimina mediante lavado y el material de hidrogel se seca. Se ha observado que el hidrogel tratado con la solución a pH bajo se seca hasta una dimensión menor que el hidrogel no tratado. Este es un efecto deseado, ya que se desea la liberación de estos materiales hidrogeles a través de un microcatéter, como se trata más adelante.

Si se han incorporad monómeros sensibles al pH con grupos amina en la red de hidrogel, el hidrogel se incuba en una solución a pH alto. La desprotonación se produce en los grupos amina de la red de hidrogel a pH alto. La duración y la temperatura de la incubación y el pH de la solución influyen sobre la cantidad de control sobre la velocidad de la expansión. En general, la duración, la temperatura y el pH de la solución de la incubación son directamente proporcionales a la cantidad del control de la expansión. Una vez que la incubación ha concluido, el exceso de la solución de tratamiento se elimina mediante lavado y el material de hidrogel se seca.

En otras realizaciones más del dispositivo de embolización que incorpora elementos embolizantes que comprenden hidrogel, la formulación del polímero de hidrogel del miembro se puede modificar para incorporar polímeros que se degradan, o descomponen, en el cuerpo tras un periodo de tiempo en respuesta a, por ejemplo, la hidrólisis o acción enzimática, en constituyentes moleculares más simples que pueden ser absorbidos por el cuerpo del paciente y/o eliminados del mismo como residuos. Los polímeros adecuados para incorporar en el dispositivo de embolización para este fin incluyen los descritos en: "Types of Biodegradable Hydrogels, "Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery, K. Park y col., Technomic Publishing 1993, pág. 35-66; las patentes de EE.UU. nº 6.316.522-Loomis y col.; 6.224.892-Searle; 6,201,065-Pathan y col. Por tanto, en otras realizaciones posibles del dispositivo de embolización que incorpora un miembro embolizante de polímero expandible, el miembro puede fabricarse de forma que sea biodegradable y/o bioreabsorbible en el cuerpo del paciente, en el que dichas propiedades están clínicamente indicadas.

Como se muestra en la figura 14, un dispositivo de embolización 100 de acuerdo con esta segunda realización puede incluir más de un elemento de embolización expandible elongada 104. Asimismo, si se desea para una aplicación concreta, dos o más dispositivos de embolización 100 se pueden unir por los extremos en una unión 114 formada por una unión de soldadura o soldado.

Las figuras 14, 15 y 16 muestran el dispositivo 100 con los elementos de embolización 104 en su estado no expandible. Cada elemento de embolización 104 asume una configuración tubular en forma de un recubrimiento o capa sobre la superficie exterior del transportador 102. Las figuras 17 y 18 muestran un elemento de embolización 104 en su estado expandido después de su despliegue en una zona vascular. Si está hecho del hidrogel sensible al ambiente descrito anteriormente, la expansión es una reacción al pH y/p la temperatura experimentados en la zona vascular. La expansión comienza entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 30 minutos tras el despliegue y, preferentemente, aproximadamente 15 minutos después del despliegue. Esta expansión retardada da al médico suficiente tiempo para recolocar e incluso retirar el dispositivo sin la necesidad de un agente de restricción, una capa

de encapsulación o un fluido transportador no acuoso. Cuando está expandido completamente, el elemento de embolización 104 tiene un volumen expandido que está entre aproximadamente dos veces y aproximadamente 100 veces su volumen no expandido y, preferentemente, entre aproximadamente tres veces y aproximadamente 25 veces su volumen no expandido.

5 Una primera modificación de esta segunda realización preferida se muestra en las figuras 19 y 20. Como se ha mostrado, un dispositivo de embolización 100' modificado comprende un transportador filamentos flexible elongado. El transportador comprende una microespiral hueca elongada 106' que es similar a la microespiral 106 mostrada en las figuras 14-17, excepto que tiene espacios significativos entre las espirales adyacentes. Como el dispositivo 100 de las figuras 14-17, el transportador del dispositivo 100' puede incluir ventajosamente un núcleo axial central 108' formado por un alambre flexible fino. Un elemento de embolización expansivo 104' hecho de cualquiera de los hidrogel descritos anteriormente se forma sobre el transportador de modo que reside entre las espirales adyacentes de la microespiral 106', de modo que las encapsula. La figura 19 muestra el elemento de embolización 104' en su estado no expandido, mientras que la figura 20 lo muestra en su estado expandido, después del despliegue.

15 Otra modificación de la segunda realización preferida se muestra en las figuras 21 y 22. Un dispositivo embólico 100' de acuerdo con esta versión comprende un transportador filamentos flexible elongado, preferentemente en forma de una microespiral hueca flexible 106''. Aunque el transportador se muestra sin un núcleo de alambre, se entiende que se puede incluir un núcleo de alambre, como se ha descrito anteriormente. En esta versión, se forma una pluralidad de elementos de embolización expandibles 120 como fibras o hilos que están fijados a la microespiral 106'' a intervalos espaciados a lo largo de su longitud. Preferentemente, cada uno de los elementos de embolización expandibles 120 hechos de un hidrogel sensible al ambiente del tipo descrito en la solicitud anterior pendiente de tramitación descrita anteriormente, aunque también se puede usar el hidrogel descrito en la patente de EE.UU. nº 5.750.585-Park y col., ant., así como cualquiera de los otros materiales de hidrogel descritos anteriormente en relación con la primera realización preferida del dispositivo embólico. La figura 21 muestra los elementos de embolización 120 en su estado no expandido, mientras que la figura 22 los muestra en su estado expandido, después del despliegue.

Otra modificación más de la segunda realización preferida se muestra en la figura 23. Un dispositivo embólico 100'' de acuerdo con esta versión comprende un transportador filamentos flexible elongado, preferentemente en forma de una microespiral hueca flexible 106''. El transportador puede incluir un núcleo de alambre, aunque uno no se muestra en la figura. Esta versión incluye un elemento embolizante elongado coaxial 104'' que está en forma de una capa externa resistente al estirado aplicada en el exterior de la microespiral 006'' a lo largo de una porción sustancial de su longitud. La capa externa resistente al estirado está formada, preferentemente, por un polímero expandible, tal como los descritos anteriormente, pero también puede estar formada por cualquier polímero biocompatible resistente al estirado, tal como, por ejemplo, poliuretano, poliéster, politetrafluoroetileno (PTFE), nylon, polimetilmetacrilato (PMMA) y silicona.

35 El dispositivo de embolización: Tercera realización de ejemplo y primero procedimiento para fabricarlo: Una tercera realización de ejemplo de un dispositivo 300 para ocluir una cavidad corporal se ilustra en las figuras 32-35 y una primera realización de ejemplo de un procedimiento para fabricar la tercera realización del dispositivo 300 se ilustra en las figuras 24-31.

40 Como se muestra en la figura 32, el dispositivo de embolización 300 comprende un transportador filamentos flexible elongado 302 y un elemento de embolización que comprende un miembro coaxial 304 de un polímero hidrófilo expandible, o hidrogel, descrito con detalle anteriormente, que encapsula al menos una porción de la longitud del transportador.

Aunque en las figuras se muestra que el miembro de embolización polimérico coaxial 304 tiene una forma sustancialmente cilíndrica, debe entenderse que el miembro, y, de hecho, el transportador encapsulado en su interior, puede tener una amplia variedad de otras formas transversales, por ejemplo, poligonales, con ranuras longitudinales y similares, en función de la aplicación concreta a mano.

El transportador 302, como en las realizaciones primera y segunda del dispositivo descrito con anterioridad, comprende una hebra elongada de un material flexible biocompatible, por ejemplo un alambre de platino, o un tubo flexible. No obstante, en una variante que incorpora un transportador tubular, tal como una trenza tubular o microespiral hueca flexible 302 descritas anteriormente e ilustradas en la realización de ejemplo de la figura 32, el miembro polímero coaxial 304 se forma sobre el transportador mediante el procedimiento descrito más adelante de modo que la luz hueca del transportador está sustancialmente desprovista del polímero, de modo que define un reservorio axial 306 en el transportador, como se muestra en la figura 35. El reservorio 306 en el transportador 302 constituye un reservorio en el que se pueden disponer agentes terapéuticos, en forma líquida o sólida, para liberar en un paciente mediante la colocación del dispositivo 300 en una cavidad corporal del paciente, como se describe más adelante.

Una primera realización de ejemplo de un procedimiento para realizar la tercera realización de ejemplo del dispositivo 300 se ilustra en las figuras 24-31 de las figuras. Con referencia a la figura 24, el procedimiento comienza con e suministro de un miembro elongado ablandado 304 de un polímero hidrófilo expandible, tal como hidrogel. Dado que la blandura del polímero es una función del grado de su hidratación, el miembro elongado 304 puede ablandarse sumergiéndolo en un baño de agua hasta que alcanza el estado deseado de blandura, similar a aproximadamente la de la pasta completamente cocida.

Cuando se hidrata hasta el estado deseado, el miembro de polímero ablandado 304 se inserta en un soporte tubular 308 de modo que el miembro está confinado radialmente y restringido axialmente en el soporte, como se ilustra en la figura 25. En una posible realización, esto se efectúa insertando un miembro parcialmente hidratado 304 en el soporte 308, sumergiendo después ambos en un baño de agua hasta que el miembro se expande en el soporte hasta el estado deseado de soporte y retención del mismo.

Como se ilustra en las Figuras 26 y 27, después de la retención del miembro de polímero ablandado 304 en el soporte 308, el miembro se gira coaxialmente con un transportador filamentos flexible elongado 302 de modo que el miembro de polímero encapsula coaxialmente al menos una porción de la longitud del transportador. En una realización posible en la que el transportador 302 comprende una hebra elongada, tal como un alambre, este procedimiento se efectúa simplemente empujando un extremo del alambre coaxialmente mediante el miembro ablandado 304, siempre que el alambre sea lo suficientemente recto y rígido o, en caso contrario, fijando un primer extremo del alambre al ojo de una aguja (no ilustrado) y forzando la aguja a través del miembro ablandado coaxialmente, de modo que se tira coaxialmente del transportador a través del miembro con la aguja.

En otra posible realización del procedimiento en el que el transportador comprende un tubo flexible, tal como la microespiral helicoidal 302 ilustrada en las figuras, primero se inserta coaxialmente un mandril de soporte elongado rígido 316 en la luz del transportador para enderezar y tensarlo, como se muestra en la figura 26. El miembro polimérico blando 304 se gira coaxialmente con el transportador soportado sobre el mandril de modo que el miembro polimérico encapsula coaxialmente al menos una porción de la longitud del transportador, como se muestra en la figura 27.

Después del procedimiento de torsión, el miembro polimérico torsionado 304 y el transportador 302 son expulsados del soporte tubular 308 para definir un dispositivo de embolización 300 parcialmente acabado. En la realización de ejemplo ilustrada en la figura 28, esta expulsión se efectúa colocando una boquilla 310 contra un extremo del soporte tubular 308 y forzando el miembro torsionado 304 hacia fuera del otro extremo del soporte aplicando presión hidráulica a través de la boquilla.

Después de retirar el dispositivo 300 del soporte 308, el mandril luminal 316 retirado del dispositivo para definir el reservorio axial 306 en el transportador 302, como se muestra en la figura 35, o, como alternativa, el mandril puede quedarse en el transportador para soportar el dispositivo durante los posteriores procedimientos aplicados al mismo. Como se muestra en la figura 29, el primero de estos procedimientos posttorsión comprende deshidratar el miembro polimérico coaxial 304 del dispositivo 300, por ejemplo mediante inmersión del dispositivo en un medio higroscópico, por ejemplo un baño de alcohol 312, para eliminar el agua de, y de este modo encoger, el miembro polimérico coaxial radialmente desde su tamaño expandido blando original, representado por el esquema fantasma 314 de la figura 29, a un miembro más seco más fino más adecuado para pasar a través de la luz de un catéter, tal como se ilustra.

Tras el procedimiento de deshidratación, se trata al miembro polimérico 304 o el dispositivo 300, después se trata, por ejemplo, sumergiendo el dispositivo en un baño ácido 318 de una resistencia seleccionada y durante un periodo de tiempo seleccionada, como se ilustra en la figura 30, para fijar la tasa de hidratación del polímero y, por tanto, la tasa de expansión del miembro polimérico coaxial 304, en un ambiente acuoso, por ejemplo la sangre o el plasma, en respuesta al nivel de un parámetro físico de dicho ambiente, por ejemplo su temperatura o nivel de pH, como se ha descrito anteriormente. Después de fijar la tasa de hidratación del dispositivo 300, se lava, preferentemente en una solución de agua y alcohol, para eliminar cualquier impureza derivada del procesamiento, y, después, se seca mediante calentamiento, por ejemplo cociendo en un horno 320, como se ilustra en la figura 31.

A continuación, el dispositivo de embolización 300 seco terminado se puede empaquetar en un contenedor estéril para almacenamiento o envío.

El dispositivo de embolización: Cuarta realización de ejemplo y segundo procedimiento para fabricarlo: En las figuras 39-42 se ilustra una cuarta realización de ejemplo de un dispositivo de embolización 400 para ocluir una cavidad corporal.

Como se ilustra en las figuras 39 y 41, respectivamente, dos posibles variantes de la cuarta realización de ejemplo del dispositivo de embolización 400 comprende, como en el caso de la tercera realización de ejemplo 300 descrita anteriormente, un transportador filamentos flexible elongado 402 y un miembro coaxial 404 de un polímero hidrófilo

expandible, o hidrogel, que encapsula al menos una porción de la longitud del transportador. Además, en ambas variantes, el transportador 402 puede, como en la tercera realización anterior, comprender una hebra elongada de un material flexible biocompatible, por ejemplo un alambre de platino, o un tubo flexible.

No obstante, en contraste con la tercera realización del dispositivo 300 anterior, en la primera variante que incorpora un transportador tubular, tal como la microespiral hueca flexible 402 descrita anteriormente e ilustrada en la realización de ejemplo de la figura 39, el miembro polimérico coaxial 404 se forma sobre el transportador mediante el procedimiento que se describe más adelante de un modo tal que la luz del transportador está sustancialmente ocupada por el polímero, según lo cual no se crea ningún reservorio axial en el transportador, tal como se ilustra en las vistas transversales agrandadas del mismo de las figuras 40A y 40B.

Como alternativa, en la segunda del dispositivo 400 ilustrado en la figura 41, que también incorpora un transportador tubular, tal como la microespiral hueca flexible 402, el miembro polimérico coaxial 404 se puede formar sobre el transportador en una variación del procedimiento que se describe más adelante de un modo tal que la luz hueca del transportador está sustancialmente vacía de polímero, según lo cual se define un reservorio axial 406 en el transportador, tal como se ilustra en las figuras 42A y 42B, de un modo similar al creado en la tercera realización 300 descrita anteriormente e ilustrada en la figura 35.

A partir de la descripción anterior se puede ver que, en el primero y el segundo procedimiento de ejemplo, el mandril de soporte de la luz 316 o 416 se puede retirar del transportador 302 o 402 en cualquier etapa del proceso después de la expulsión desde el soporte del miembro coaxial torsionado 304 o 404 o liberación del soporte 308 408 y antes de empaquetar el dispositivo seco y terminado 300 o 400. La retirada del mandril crea un reservorio axial 306 o 406 en el transportador que, como se ha descrito anteriormente, se puede usar como receptáculo para la liberación de agentes terapéuticos, por ejemplo medicamentos, células sanguíneas y similares, en un paciente mediante la implantación del dispositivo.

Una amplia variedad de agentes terapéuticos, en forma líquida o sólida, se puede liberar con eficacia a través de las cavidades axiales 306, 406 de los dispositivos 300, 400, e incluye dichos agentes como fármacos, factores de crecimiento, proteínas, agentes de coagulación, esclerosantes, antiinfecciosos, tales como antibióticos y agentes antivirales, agentes quimioterapéuticos, agentes anti-rechazo, analgésicos y combinaciones de analgésicos; agentes antiinflamatorios, hormonas, tales como esteroides, factores de crecimiento y otras proteínas, polisacáridos, glicoproteínas o lipoproteínas naturales u obtenidas mediante ingeniería genética. Por tanto, un procedimiento de ejemplo para liberar un agente terapéutico a un paciente comprende proporcionar un dispositivo de embolización 300 o 400 de acuerdo con las realizaciones tercera o cuarta de ejemplo del mismo que se describen más adelante. Además, en las realizaciones tercera y cuarta de ejemplo del dispositivo 300 y 400 se verá que las propiedades del polímero hidrófilo son tales que la flexibilidad, el tamaño y la lubricidad del polímero del miembro de embolización coaxial 304, 404 y, por tanto, el propio dispositivo, aumentan con el grado de hidratación del polímero. Además, de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención, la tasa de hidratación del polímero en respuesta a un parámetro físico, por ejemplo el pH o la temperatura, de un ambiente acuoso, se puede fijar en el momento de la fabricación del dispositivo.

Por tanto, en una realización de ejemplo de un procedimiento para preparar un dispositivo completamente deshidratado 300 o 400 para insertar en una cavidad corporal a través de un catéter, como se describe más adelante, el dispositivo seco se sumerge primero en un medio acuoso, por ejemplo una solución salina, que tiene un nivel de pH relativamente bajo de aproximadamente 5, de modo que la tasa de hidratación del miembro polimérico coaxial en el medio es correspondientemente lenta. Esto incrementa tanto la flexibilidad como la lubricidad del dispositivo 300 o 400, de modo que se puede insertar fácilmente en la luz y desplazar a través de la luz del catéter y en el interior de la cavidad corporal diana, pero a una tasa lo suficientemente baja como para impedir que el dispositivo se expanda tanto que no se pueda insertar o desplazar fácilmente a través del catéter, de modo que se da al médico suficiente tiempo, por ejemplo entre aproximadamente 5 y 15 minutos, para implantar el dispositivo en el paciente. No obstante, una vez que el dispositivo está colocado en la cavidad, su tasa de hidratación aumenta sustancialmente en respuesta al mayor nivel de pH del ambiente acuoso fisiológico adyacente, por ejemplo sangre o plasma, que tienen niveles de pH de entre aproximadamente 7,0 y 7,5, de modo que el miembro embolizante coaxial del dispositivo se expande rápidamente para ocluir la cavidad.

Adicionalmente como se ha descrito anteriormente, la formulación del polímero del miembro coaxial 304 o 404 se puede modificar para incorporar polímeros que se degradan, o descomponen, en el cuerpo tras un periodo de tiempo en respuesta a, por ejemplo, la hidrólisis o acción enzimática en la cavidad corporal, en constituyentes moleculares más simples que pueden ser absorbidos fácilmente y de forma segura por el cuerpo del paciente y/o eliminados del mismo como residuos. Por tanto, en otra realización posible del dispositivo que incorpora un miembro embolizante coaxial que comprende hidrogel, el miembro puede fabricarse de forma que sea biodegradable y/o bioreabsorbible en el cuerpo del paciente.

La figura 43 ilustra un procedimiento rápido y cómodo conocido en la industria para determinar la flexibilidad o, por el

contrario, la rigidez, de un dispositivo de embolización de acuerdo con la presente invención, como se enseña en, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.690.666-A. Berenstein y col. Como se muestra en la figura 43, un dispositivo de ejemplo 420 soportado sobre una primera superficie horizontal 422 de modo que una porción 424 del dispositivo sobresale de una segunda superficie horizontal 426 dispuesta verticalmente debajo de la primera superficie con una altura fija arbitraria 428 y de modo que el extremo no soportado 430 de la porción que sobresale justo toca la segunda superficie.

Se puede ver que, en esta disposición, la porción que sobresale 424 del dispositivo 420 toma una forma curvada debido al peso de la porción que sobresale como se muestra en la vista detallada transversal parcial agrandada de la figura 44 y la distancia horizontal 432 entre el extremo no soportado 430 y el extremo soportado 434 de la porción que sobresale proporciona una medida de la flexibilidad o, por el contrario, de la rigidez del dispositivo. Por tanto, cuando más rígido es el dispositivo, mayor es la distancia horizontal 432 entre los dos extremos 430 y 434, y viceversa.

Medido de acuerdo con el procedimiento anterior, y para una altura fija 428 de aproximadamente 19,1 mm, un dispositivo de embolización de ejemplo de acuerdo con la presente invención puede tener, a modo de ejemplo y sin limitación, una rigidez, o flexibilidad, como indica la distancia horizontal 432 entre los dos extremos 430 y 434, de más de aproximadamente 57,2 mm cuando el hidrogel está en estado seco (es decir, menos flexible), de entre aproximadamente 38,2 mm y 57,2 mm cuando el hidrogel está en un estado moderadamente hidratado (es decir, más flexible) y menos de aproximadamente 38,2 mm cuando el hidrogel está en un estado completamente hidratado (es decir, máxima flexibilidad).

El procedimiento para embolizar una zona vascular. Un procedimiento de embolización de una zona vascular usando el dispositivo de embolización 10 (primera realización preferida) o el dispositivo de embolización 10 (segunda realización preferida) se ilustra en las figuras 4 a 7. Este procedimiento se describirá con referencia al dispositivo de embolización 10 de la primera realización preferida, pero se apreciará que este procedimiento es igualmente aplicable al dispositivo 100 de la segunda realización preferida.

Primero, como se muestra en la figura 4, un microcatéter 40 se rosca intravascularmente, por medios conocidos, hasta que su extremo distal se ubica dentro de la zona vascular diana (en el presente documento, un aneurisma 42). Como descripción breve, esta operación de roscado normalmente se lleva a cabo introduciendo primero una guía de alambre de catéter (no mostrada) a lo largo de la trayectoria del microcatéter deseada y, a continuación, colocando el microcatéter 40 sobre el alambre de guía del catéter hasta que el microcatéter 40 se sitúe adyacente al aspecto distal de la cúpula del aneurisma, como se muestra en la Figura 4. A continuación se retira el alambre de guía del catéter. Después, como se muestra en las figuras 5 y 6, el dispositivo de embolización 10, que está fijado al extremo distal del instrumento de despliegue 30, como se ha descrito anteriormente, se pasa axialmente a través del microcatéter 40, usando el instrumento de despliegue 30 para empujar el dispositivo 10 a través del microcatéter 40 hasta que el dispositivo 10 está retirado del extremo distal del microcatéter 40 y completamente desplegado dentro del aneurisma 42 (figura 6), llenando el aneurisma desde su aspecto distal. El procedimiento de despliegue se facilita mediante la visualización del dispositivo de embolización 10 que se consigue fácilmente debido a sus componentes radioopacos, como se ha descrito anteriormente.

En la primera realización preferida, los cuerpos de embolización o micropastillas 12, en su configuración comprimida, tienen un diámetro externo máximo que es inferior al diámetro interno del microcatéter 40, de modo que el dispositivo de embolización 10 se puede pasar a través del microcatéter 40. Preferentemente, las micropastillas 12 están comprimidas y "fijadas" como se ha descrito anteriormente, antes de insertar el dispositivo 10 en el del microcatéter 40. Al insertar el dispositivo 10 en el del microcatéter 40, un fluido biocompatible sustancialmente no acuoso, como polietilenglicol, se puede inyectar en el microcatéter 40 para impedir la expansión prematura del dispositivo 10 debido a hidratación y para reducir la fricción con el interior del microcatéter 40.

Como se muestra en la figura 6, cuando el dispositivo de embolización 10 está expuesto desde el microcatéter 40 y en el interior de la zona vascular 42, los poros de los cuerpos de embolización o micropastillas 12 y del elemento de unión 22 empiezan a absorber el fluido acuoso de la sangre existente dentro de la zona vascular 42 liberar su "fijación" posibilitando que estos elementos tomen su configuración expandida. La expansión se puede potenciar y acelerar inyectando solución salina a través del microcatéter 40. La expansión del elemento de unión 24 permite que el dispositivo de embolización 10 se separe del instrumento de despliegue 30, como se ha descrito anteriormente, y, a continuación, se puede retirar el instrumento de despliegue 30. Asimismo, la memoria elástica del transportador 14 hace que retome su configuración original en bucle una vez que se ha liberado de los confines del microcatéter 40. Por tanto, casi inmediatamente después de su liberación en la zona vascular (aneurisma) 42, el dispositivo de embolización comienza a ocupar una porción significativa del volumen del aneurisma 42.

Si las micropastillas 12 son de un material hidrófilo, siguen expandiéndose in situ debido a la hidratación hidrofílica del material, así como a partir del llenado de sus poros con sangre. Si los cuerpos de embolización 12 son de un material no hidrófilo, su expansión se debe únicamente al último mecanismo. En cualquier caso, el resultado, como

se muestra en la figura 7, es el llenado sustancialmente completo del interior del aneurisma 42 con los cuerpos de embolización expandida o micropastillas 12, según lo cual se forma un implante de embolización sustancialmente conformado 44 que llena sustancialmente el interior del aneurisma 42. Las micropastillas 12, transportadas de forma no liberable por el transportador 14 t fijadas en su lugar encima, permanecen en el transportador durante su expansión. Por tanto, se minimiza la posibilidad de que una micropastilla se separe del transportador y migre hacia fuera de la zona vascular.

En la segunda realización preferida, el elemento de embolización 104 no está comprimido en su configuración inicial. En su lugar, inicialmente tiene una configuración en la que su diámetro externo es lo suficientemente pequeño para pasar a través del microcatéter normal. Una vez desplegado dentro de la zona vascular diana, el elemento de embolización 104 sólo se expande mediante hidratación.

Puede ser ventajoso, antes de realizar las etapas del procedimiento descritas anteriormente, visualizar preliminarmente el aneurisma 42, por medios convencionales, para obtener una medición (o al menos una aproximación) de su volumen. A continuación, se puede seleccionar un dispositivo 10 del tamaño adecuado que se expandiría para llenar el volumen medido o estimado.

Un procedimiento preferido de embolización de una zona vascular diana usando el dispositivo de embolización 10 se entenderá con referencia a las figuras 10-12, junto con las figuras 4-7, (tratado anteriormente). En esta realización preferida del procedimiento, al paso de un microcatéter 40 intravascularmente hasta que su extremo distal se introduce en una zona vascular diana (Figura 4) le sigue la etapa de pasar un dispositivo vasooclusivo 50 a través del microcatéter 40 en la zona vascular diana (p. ej., el aneurisma 42) de modo que el dispositivo vasooclusivo 50 asume una configuración tridimensional que llena una porción del volumen interior de la zona vascular diana 42, como se muestra en la figura 10. El dispositivo vasooclusivo 50 desplegado forma una "jaula" dentro del aneurisma 42 que proporciona una matriz para mejorar la retención de los cuerpos de embolización expandibles o micropastillas 12 del dispositivo de embolización 10. Después, el dispositivo de embolización 10 se pasa a través del microcatéter 40, como se ha descrito anteriormente, y como se muestra en la figura 11, para entrar en el aneurisma 42 dentro de los vacíos dejados por el dispositivo vasooclusivo 50. Por último, los cuerpos de embolización o micropastillas 12 se expanden, como se ha descrito anteriormente, y como se muestra en la figura 12, según lo cual se forma un implante de embolización 44' sustancialmente conformado que llena una porción sustancial del volumen interior del aneurisma 42. Específicamente, se llena al menos aproximadamente el 30 % y, preferentemente, al menos aproximadamente el 40 % del volumen interior y se cree que, en algunas situaciones, se puede llenar tanto como aproximadamente del 80 % al 90 % del volumen interior.

Preferentemente, el dispositivo vasooclusivo 50 es del tipo que inicialmente está en forma de un elemento filamentos flexible elongado para liberación a través del microcatéter y que asume una geometría tridimensional (bien mediante comportamiento elástico o mediante memoria de la forma) tras la instalación en el sitio vascular diana. Dichos dispositivos se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.122.136-Guglielmi y col.; 5.766.219-Horton; 5.690.671-McGurk y col.; y 5.911.731-Pham y col. Otros tipos más de dispositivos vasoocclusivos conocidos en la técnica también se pueden realizar de forma satisfactoria en este procedimiento. Por ejemplo, se puede usar un dispositivo de tipo stent similar al mostrado en la patente de EE.UU. Nº 5.980.554-Lenker y col. Como alternativa, el dispositivo vasooclusivo 50 se puede diseñar o instalar únicamente para entrar en el espacio cerca de la apertura o "cuello" del aneurisma. En cualquier caso, el fin del el dispositivo vasooclusivo 50 en este procedimiento es presentar un armazón estructural que ayuda a retener el dispositivo de embolización 10 en su lugar dentro de la zona vascular diana.

Una realización alternativa del procedimiento de la presente invención se entenderá con referencia a la figura 13. En esta realización alternativa, el procedimiento incluye la etapa preliminar de desplegar un dispositivo intravascular 60 a una posición en un vaso sanguíneo 62 adyacente a una zona vascular diana 42. Un microcatéter 40' se pasa intravascularmente de modo que su extremo distal pasa a través del dispositivo intravascular 60 en la zona vascular diana 42. El dispositivo de embolización 10 se pasa a través del microcatéter 40' de forma que emerge del extremo distal del microcatéter 40' en la zona vascular diana 42 y los elementos de embolización 12 se expanden después in situ, como se ha descrito anteriormente, sustancialmente para llenar el volumen de la zona vascular diana 42 (como se muestra en las figuras 7 y 12).

Se entiende que la etapa de desplegar un dispositivo intravascular hasta una posición en un vaso sanguíneo adyacente a una zona vascular diana incluiría cualquier subetapa necesaria para dicho despliegue. Por ejemplo, si el dispositivo intravascular 60 es del tipo divulgado en la patente de EE.UU. Nº 5.980.514-Kupiecki y col. la etapa despliegue comprendería las subetapas de (i) pasar un microcatéter intravascularmente de modo que su extremo distal se localice adyacente a la zona vascular diana; (ii) pasar el dispositivo intravascular a través del microcatéter hasta que emerge del extremo distal del microcatéter; y (iii) dejar que el dispositivo intravascular asuma una configuración tridimensional adyacente a la zona vascular diana. En este caso, cualquier microcatéter usado para desplegar el dispositivo intravascular puede retirarse y, después, usarse otro microcatéter para instalar el dispositivo de embolización, o el microcatéter de despliegue intravascular podría recolocarse para la introducción del dispositivo

de embolización.

En este procedimiento alternativo, el dispositivo intravascular presenta una obstrucción que bloquea, al menos parcialmente, la unión entre la zona vascular diana y el vaso sanguíneo (p. ej., el cuello de un aneurisma). Por tanto, el dispositivo intravascular ayuda a retener el dispositivo de embolización en su posición adecuada dentro de la zona vascular diana.

Será evidente que el procedimiento de usar la segunda realización preferida del dispositivo será sustancialmente similar al procedimiento descrito anteriormente.

Aunque el dispositivo de embolización de acuerdo con la presente invención se ha descrito anteriormente para usar en la embolización de aneurismas, se sugerirán otras aplicaciones fácilmente. Por ejemplo, se puede usar para tratar un amplio abanico de anomalías vasculares, tales como malformaciones arteriovenosas y fístulas arteriovenosas. Ciertos tumores también se pueden tratar mediante la embolización de espacios vasculares u otros vacíos de tejidos blandos usando la presente invención. Los dispositivos también se pueden usar para ocluir las trompas de Falopio para fines de esterilización y la reparación oclusiva de defectos cardíacos, tales como un agujero oval persistente, conducto arterial persistente y defectos en el tabique auricular y en el apéndice auricular izquierdo. En estas circunstancias, la función de un dispositivo de oclusión en dichas situaciones es bloquear sustancialmente el flujo de fluidos corporales hacia o a través de la cavidad, la luz, el vaso, espacio o defecto para el beneficio terapéutico del paciente.

Aunque las realizaciones preferidas de la invención se han descrito anteriormente, se pueden sugerir numerosas variaciones y modificaciones a los expertos en las técnicas pertinentes. Por ejemplo, la forma inicial y el número de cuerpos o elementos de embolización se pueden variar, así como la longitud del transportador. Además, se puede encontrar otro mecanismo para fijar de forma extraíble el dispositivo de embolización al alambre de despliegue. Uno de estos mecanismos de fijación alternativos puede ser una unión de polímero de transición que se suelta cuando se calienta mediante contacto con sangre o mediante una corriente eléctrica de bajo nivel. Estas y otras variaciones y modificaciones se consideran dentro del espíritu y alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para fabricar un dispositivo de embolización (10), en el que el procedimiento comprende:
proporcionar un transportador filamentos flexible elongado (14) y encapsular coaxialmente al menos una porción de la longitud del transportador (14) en un polímero hidrófilo expandible (12),
- 5 **CARACTERIZADO PORQUE** la encapsulación del transportador (14) comprende:
proporcionar un miembro elongado del polímero (12) en un estado ablandado; y girar el miembro coaxialmente con el transportador (14).
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que proporcionar el miembro elongado (12) comprende insertar el miembro (12) en un soporte tubular (308) de modo que el miembro (12) está confinado radialmente y restringido axialmente en el mismo.
- 10 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el transportador (14) comprende un elemento filamentos seleccionado del grupo que consiste en un alambre flexible, espiral helicoidal y un tubo.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el miembro (12) es cilíndrico.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el miembro (12) comprende hidrogel.
- 15 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el miembro (12) es al menos uno de biodegradable y bioresorbible.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el miembro (12) tiene una lubricidad sustancialmente mayor cuando está hidratado que cuando está seco.
8. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que un extremo sin soporte (430) de una porción (424) del dispositivo se desvía hacia abajo bajo el peso de la porción (424) y respecto a un extremo opuesto soportado (434) de la porción aproximadamente 19,1 mm, cuando:
el hidrogel está en un estado seco y una distancia horizontal entre los extremos opuestos (434, 430) de la porción (424) es mayor de aproximadamente 57,2 mm, el hidrogel está en un estado moderadamente hidratado y la longitud horizontal está entre aproximadamente 38,2 mm y 57,2 mm, y
- 20 25 el hidrogel está en un estado completamente hidratado y longitud horizontal es inferior a aproximadamente 38,2 mm.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que una propiedad física del polímero hidrófilo (12) en un ambiente acuoso es una función del tiempo en el ambiente y un parámetro físico del ambiente, y en el que la propiedad física es al menos una flexibilidad y lubricidad del miembro (12) en el que el parámetro físico del ambiente es al menos una de la temperatura y el pH del ambiente.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el miembro (12) está formado por un polímero biocompatible resistente al estiramiento.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el transportador (14) comprende un material que es visible bajo los rayos X.
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el polímero es un polímero sensible al ambiente que cambia su carácter físico en respuesta a un cambio en un parámetro ambiental seleccionado del grupo que consiste en la temperatura y el pH.
13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el miembro (12) es expandible por un factor de expansión volumétrica de entre aproximadamente 2X y aproximadamente 100X.
- 40 14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el miembro (12) es radioopaco.

FIG. 1

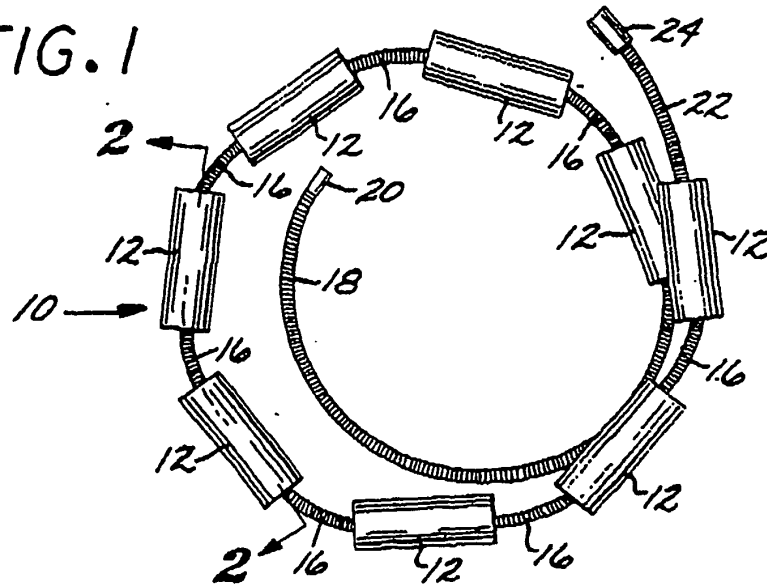


FIG. 2

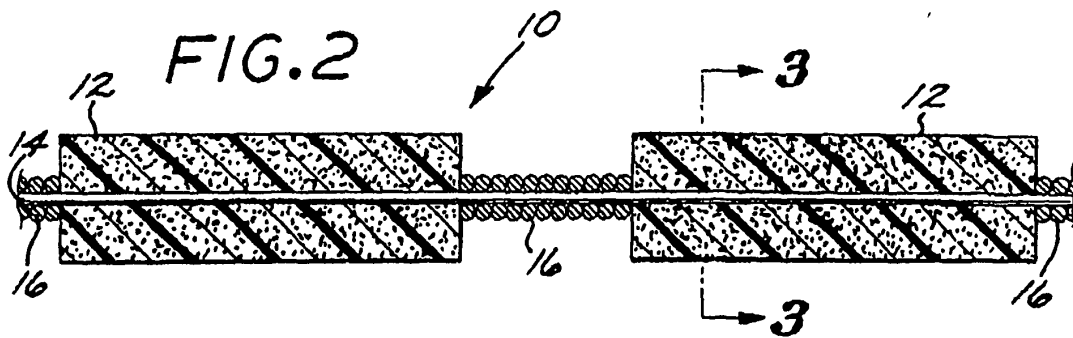


FIG. 3

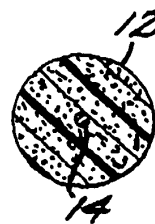


FIG.4

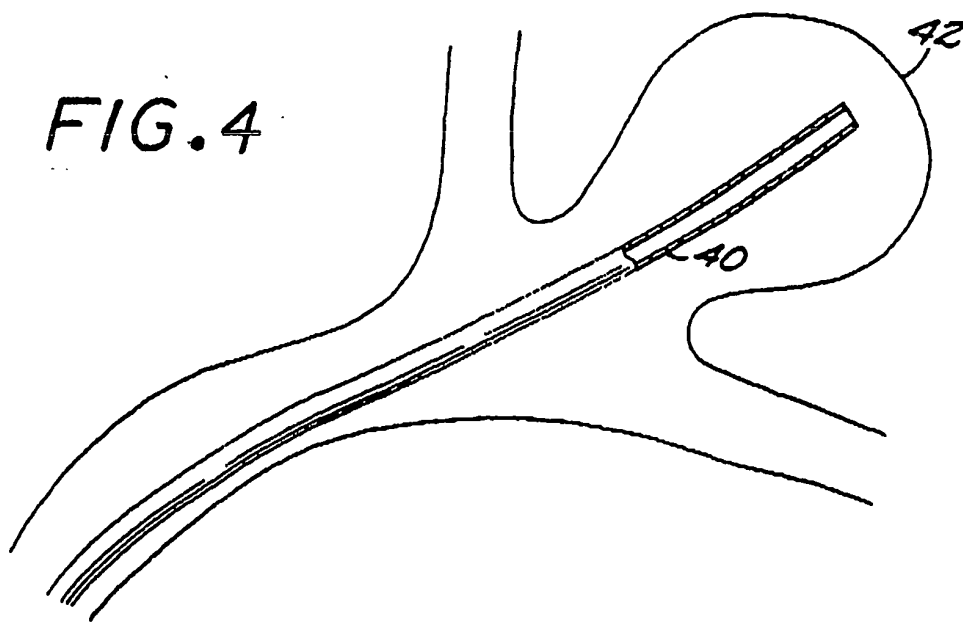


FIG.5

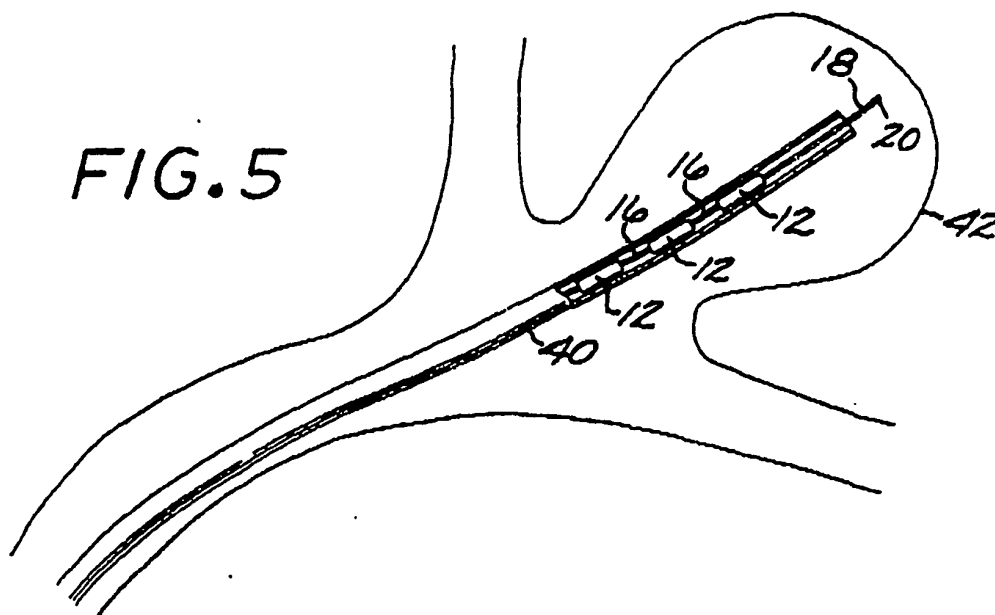


FIG. 6

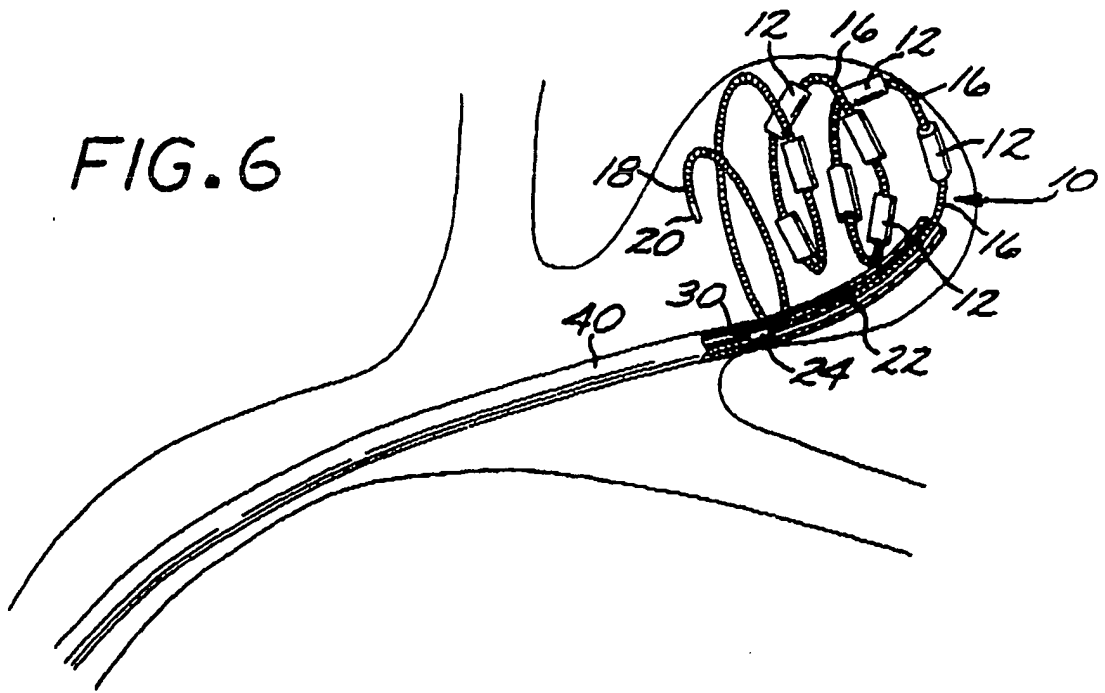
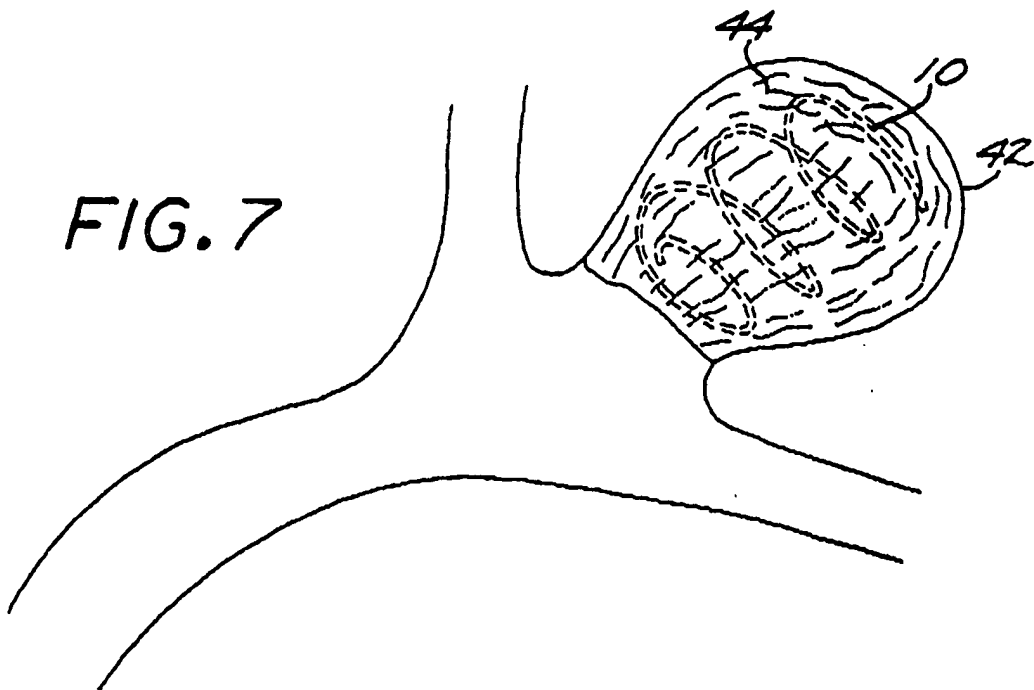


FIG. 7



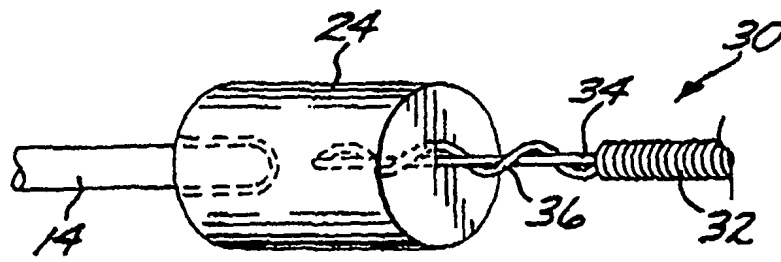


FIG. 8

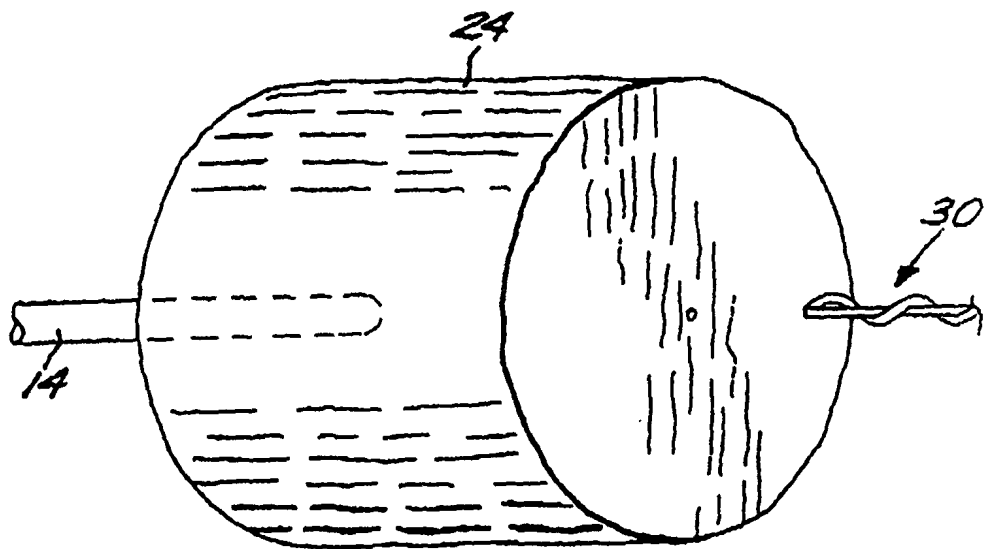


FIG. 9

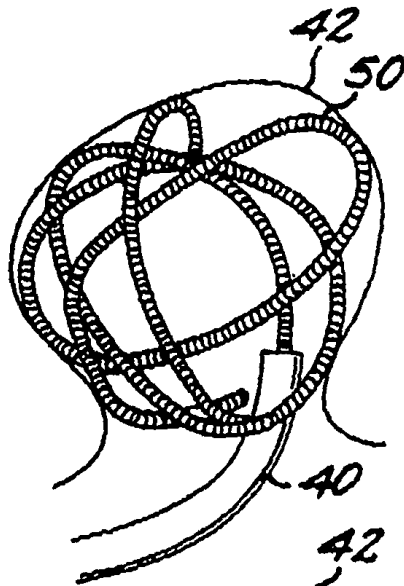


FIG. 10

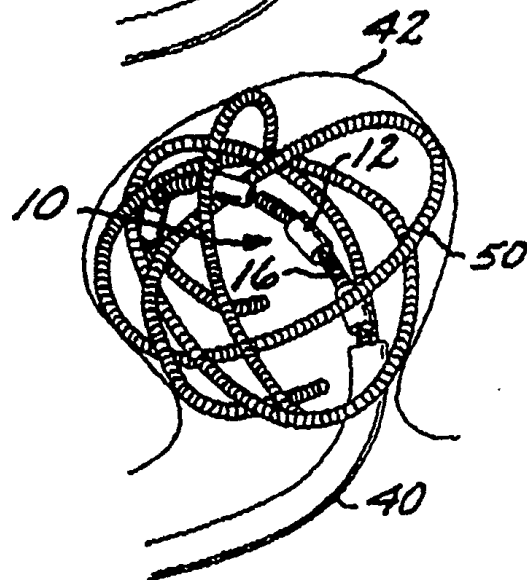


FIG. 11

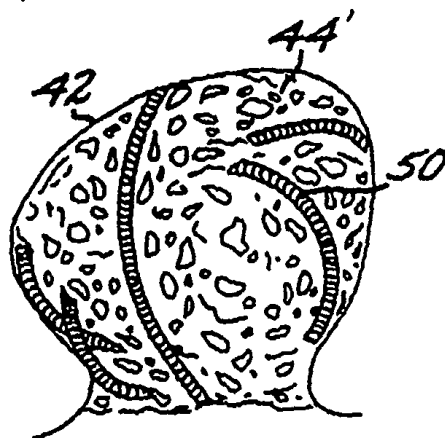


FIG. 12

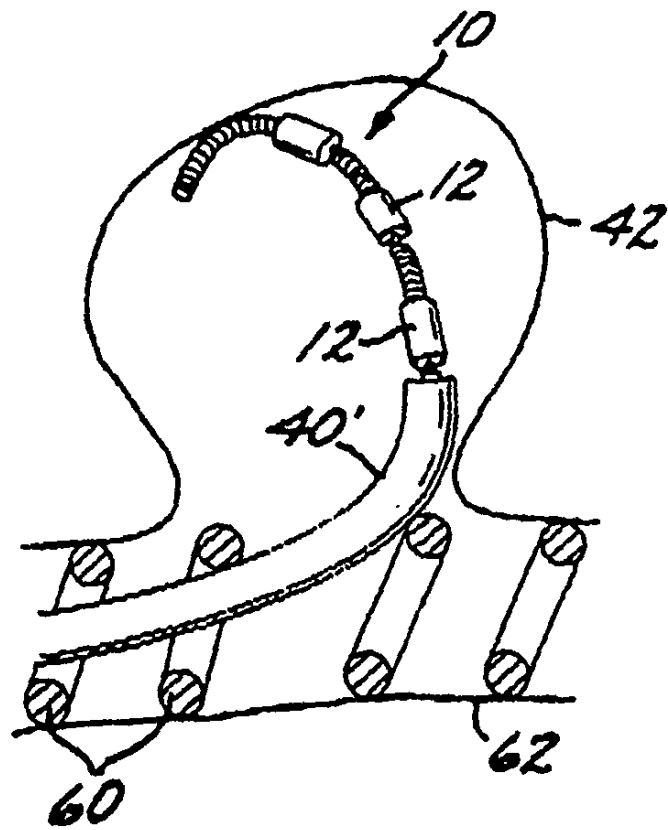


FIG. 13

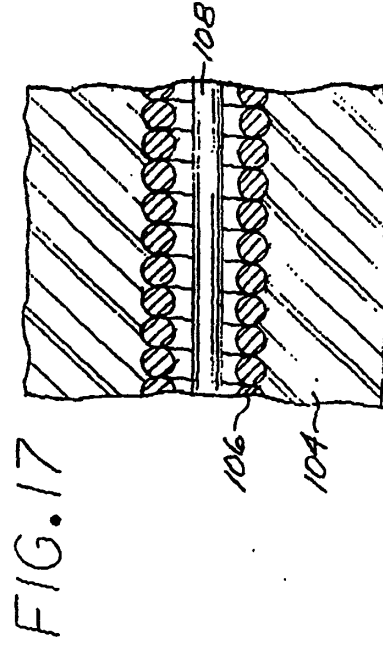
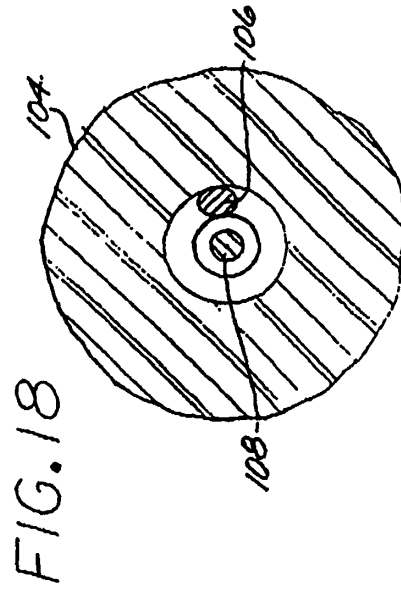
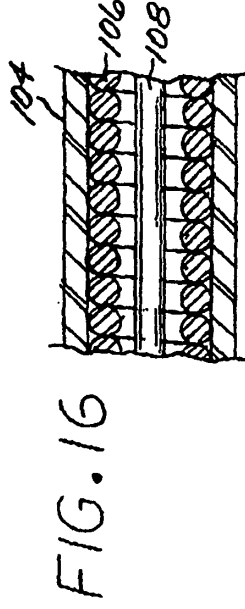
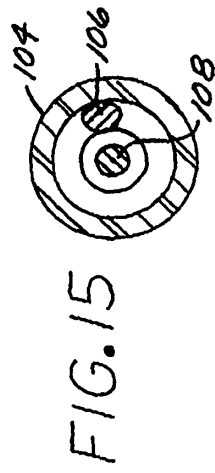
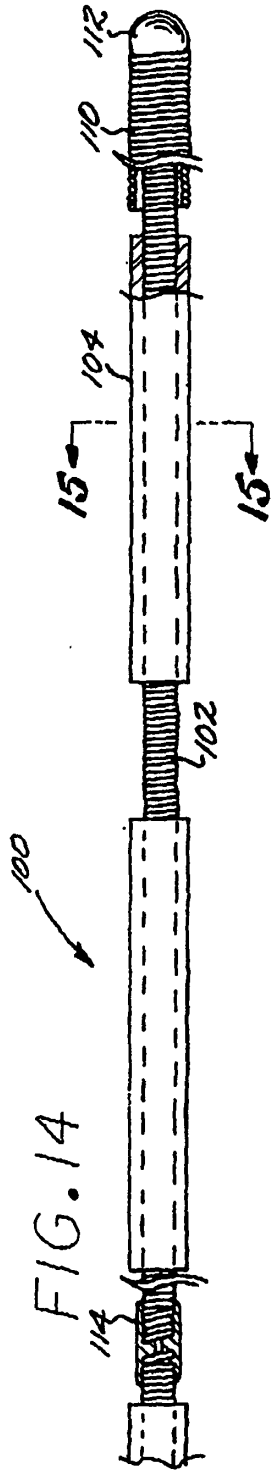


FIG. 19

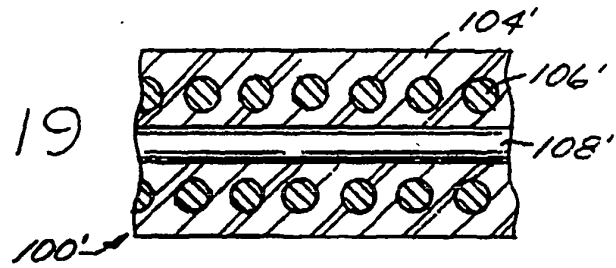


FIG. 20

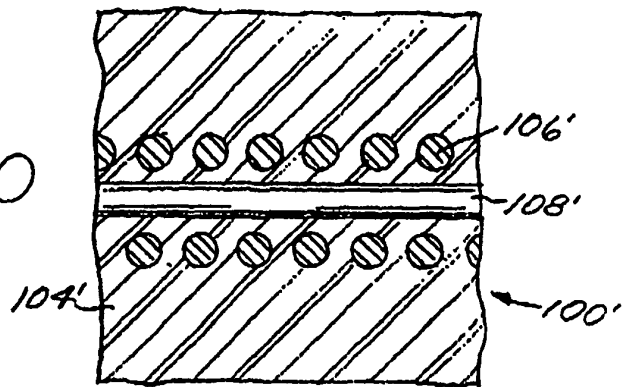


FIG. 21

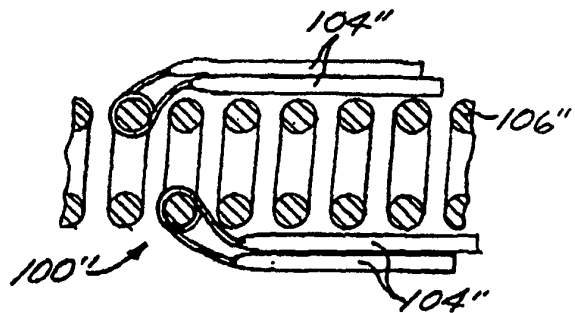


FIG. 23

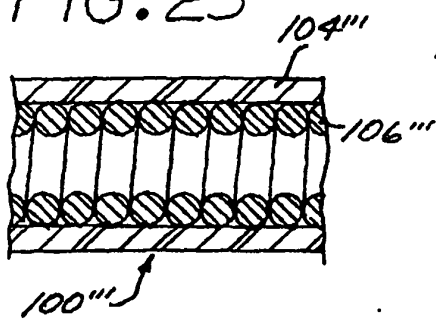


FIG. 22

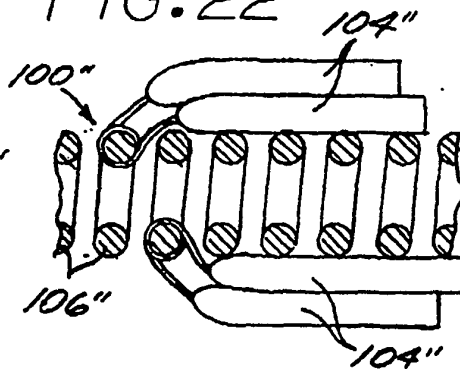


FIG. 24

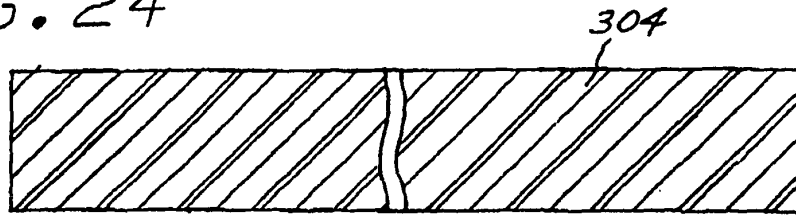


FIG. 25

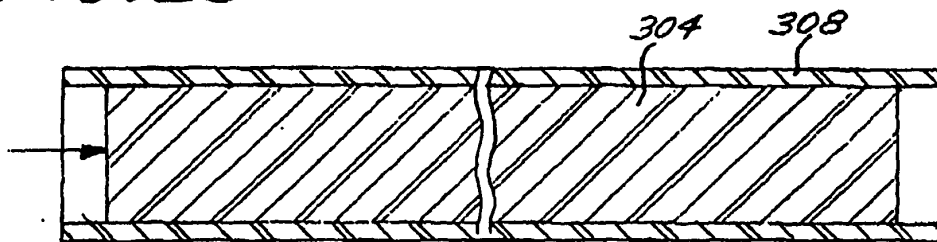


FIG. 26

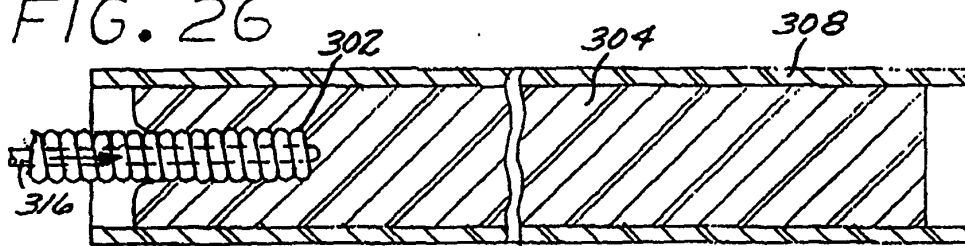


FIG. 27

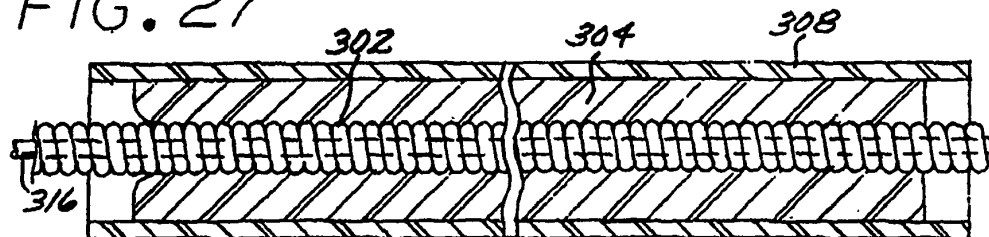


FIG.28

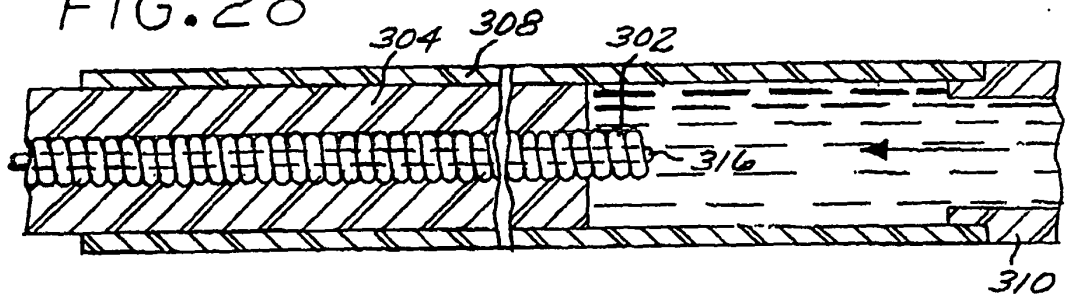


FIG.29

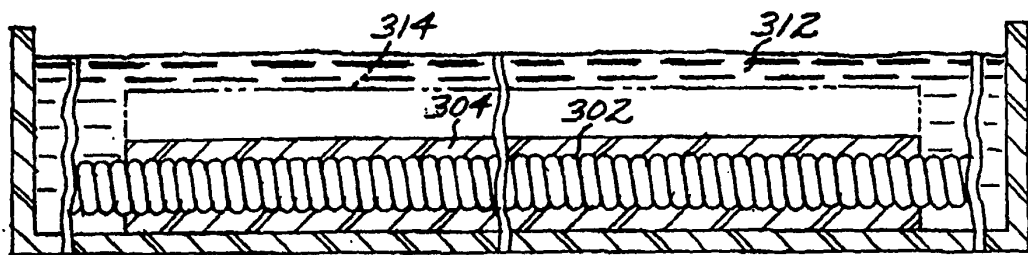


FIG.30

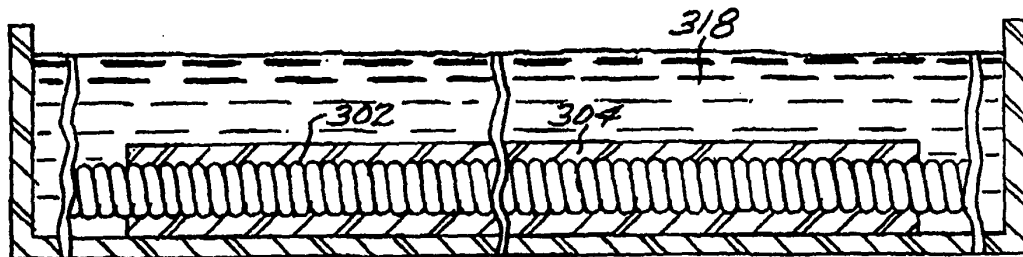


FIG.31

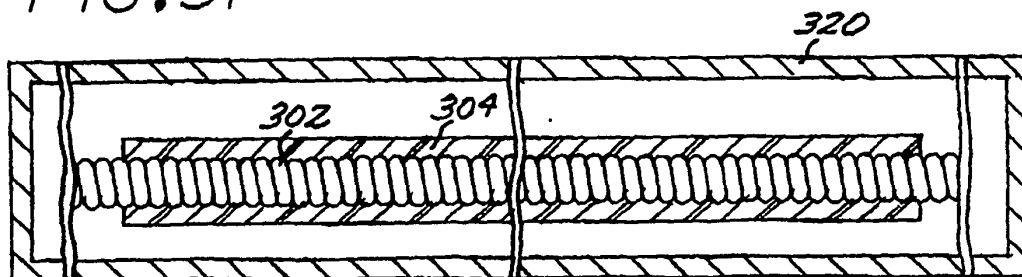


FIG. 32

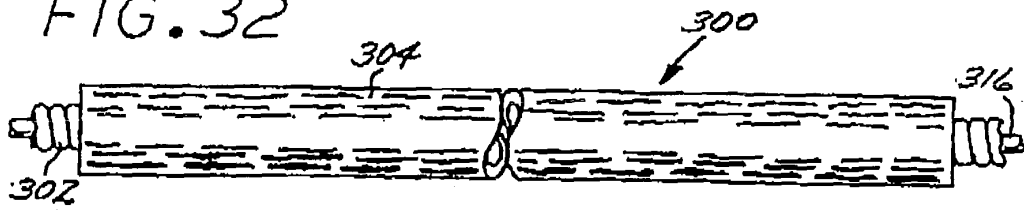


FIG. 33

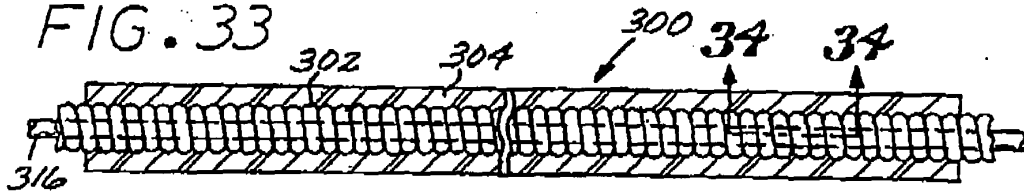


FIG. 34

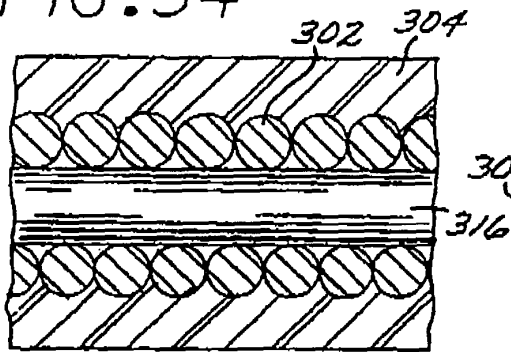
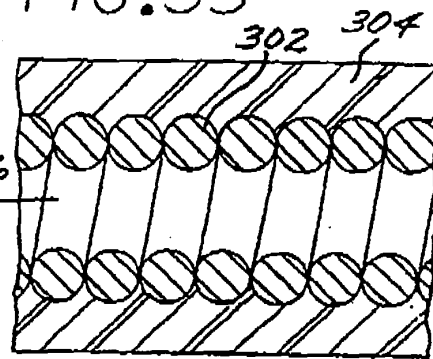


FIG. 35



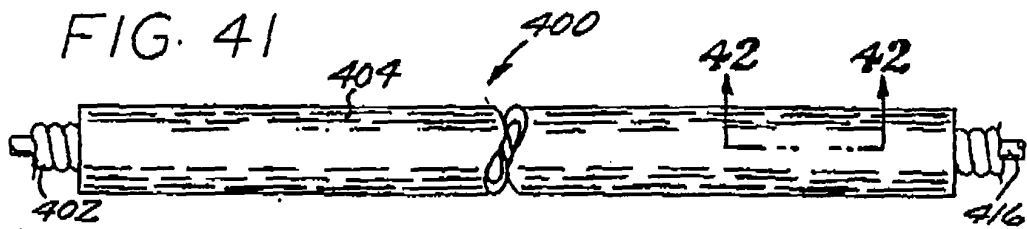
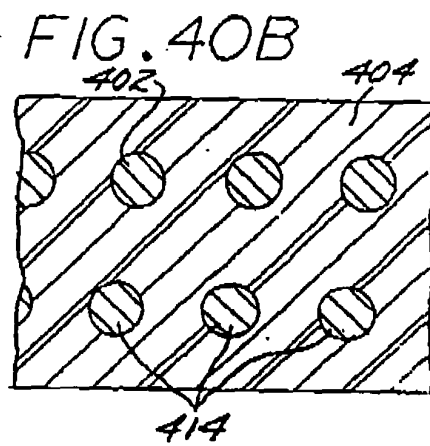
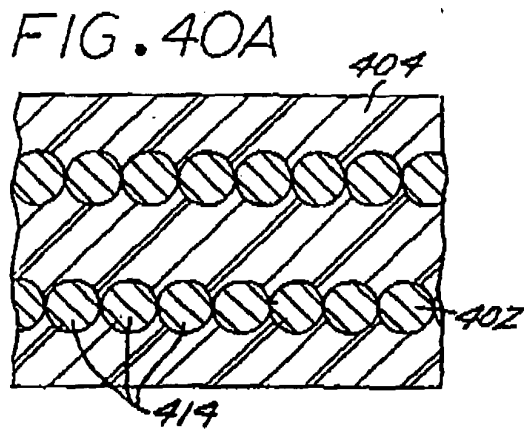
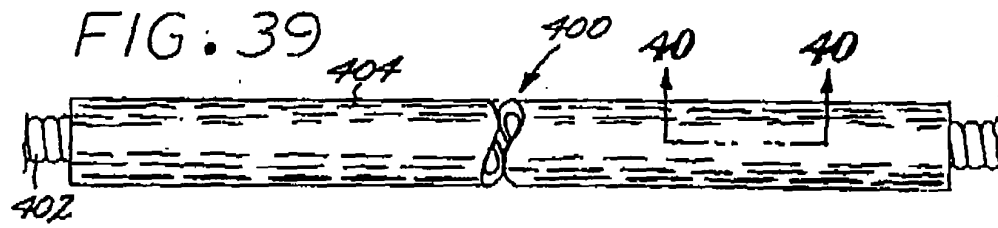


FIG. 42A

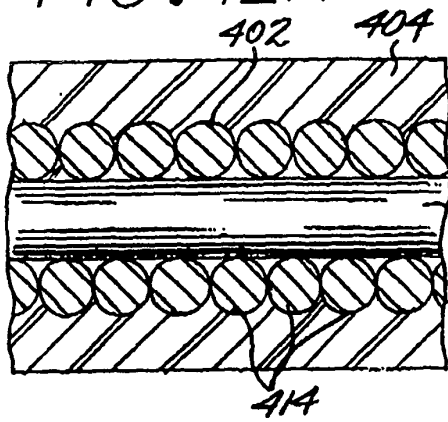


FIG. 42B

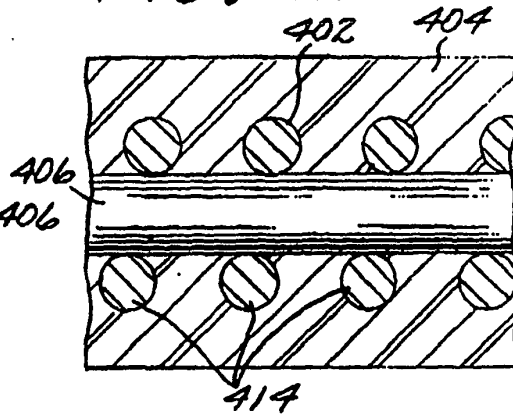


FIG. 44

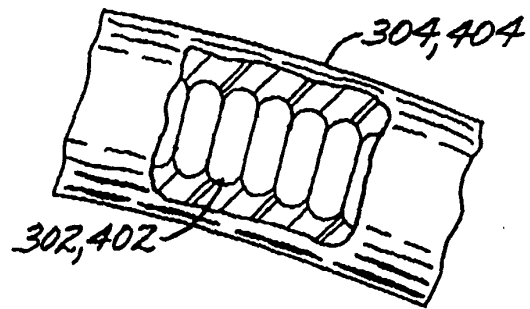


FIG. 43

